

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Dermatología



TESIS DOCTORAL

Micosis fungoide y síndrome de Sezary

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando González de Canales Cerisola

Madrid, 2015

Fernando González de Canales Cerisola

TP
1982
166



* 5 3 0 9 8 5 9 0 8 3 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

1-56-756572-5

MICOSIS FUNGOIDE Y SINDROME DE SEZARY

Departamento de Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

166/82

© **Fernando González de Canales Cerisola**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1982**

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-24647-1982

Existe un ejemplar original de esta Tesis Doctoral en el Archivo General Universitario, Noviciado, 3, Madrid-8, para su consulta; en él se pueden apreciar con mayor detalle los gráficos, láminas, mapas y demás partes de la misma.

-.MICOSIS FUNGOIDE Y SINDROME DE SEZARY.-

REVISION DE LA LITERATURA, ACTUALIZACION DEL PROBLEMA
Y CONSIDERACIONES SOBRE UNA SERIE DE 36 PACIENTES

Trabajo presentado para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía
por el licenciado
FERNANDO GONZALEZ DE CANALES CERISOLA

Iª CATEDRA DE DERMATOLOGIA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE MADRID, I.979

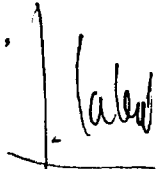
.../...

"

D. JOSE CABRE PIERA, Catedrático de
Dermatología de la Facultad de Medicina
de la Universidad Complutense de Madrid:

CERTIFICA que bajo su dirección se ha
realizado esta tesis por D. FERNANDO
GONZÁLEZ DE CANALES CERISOLA para optar
al grado de Doctor en Medicina y Cirugía,
y la considera válida para ser presenta-
da,

Madrid,


16.8.79

.../...

AGRADECIMIENTO:

Sirvan estas líneas, no sólo para agradecer profundamente al profesor D. JOSE CABRE PIERA el honor que me hizo accediendo tan cariñosamente a dirigir esta tesis, sino como reconocimiento de lo que nunca puede satisfacerse, la formación médica recibida en sus dos dimensiones, científica y humanística, cuyo valor inapreciable, deberá siempre dirigirse en beneficio del enfermo. Máxime, cuando, como en este caso, la amplia experiencia internacional del profesor CABRE, permite, a quienes hemos tenido la fortuna de aprender a su lado, recibir una enseñanza contrastada de la Dermatología, que la enriquece, ameniza y nos muestra las diversas concepciones de su variada problemática.

Al profesor D. EVARISTO SANCHEZ YUS, su verdadera inspiración, apoyo, orientación permanente y tiempo bondadosamente concedido. Debo además, gran parte de mis limitados conocimientos y, lo que es más importante, poder enorgullecerme de, pese a la diferencia científica que nos separa, disfrutar una amistad cuya generosidad nunca será compensada.

A los profesores D. JOSE GAY PRIETO y D. ANGEL SIMON MERCHAN, por las enseñanzas recibidas en tiempos pasados.

A todos, quienes tan desinteresadamente, me prestaron, de alguna u otra forma, su valiosa ayuda. Entre ellos, a mis amigos los doctores D. LUIS CROS y D. MIGUEL MERCHAN, por sus colaboraciones respectivas en los trabajos de iconografía y de microscopía electrónica.

Y, muy especialmente, a PILAR, por realizar con agrado, gran parte de la pesada labor de secretariado.

A todos, muchas gracias.

.../...

A mis padres y hermanos.

.../...

"

En Memoria del profesor NANTA, creador
del concepto de Hematodermia.

-INDICE-

.../...

"

INTRODUCCION.....	I
MATERIAL Y METODOS.....	62
CASUISTICA.....	72
RESULTADOS.....	239
DISCUSION.....	272
CONCLUSIONES.....	296
RESUMEN.....	300
BIBLIOGRAFIA.....	322

INTRODUCCION

I.- LA MF HASTA 1.967.....	1
II.- EL SS HASTA 1.967.....	16
III.- LA MF Y EL SS DESDE 1.967 HASTA HOY.....	21
I.- Microscopía electrónica.....	21
2.- Citogenética.....	24
3.- Inmunopatología.....	26
3.1.- Marcadores de membrana.....	26
3.2.- Inmunidad celular y humoral.....	31
A.- En el SS: Inmunidad celular.....	31
Inmunidad humoral.....	32
B.- En la MF: Inmunidad celular.....	32
Inmunidad humoral.....	34
IV.- CONCEPTO ACTUAL Y PROBLEMAS PENDIENTES.....	35
I.- Relaciones entre MF y SS. Concepto unita- rio.....	36
2.- La célula micósica o célula de Sézary....	38
3.- Naturaleza y patogenia de la MF.....	43
4.- Relaciones de la MF con otros linfomas...	46
V.- PRONOSTICO.....	51

VI.- TRATAMIENTO.....	53
VII.- RESUMEN.....	58

MATERIAL Y METODOS

I.- PACIENTES.....	62
II.- LABORATORIO.....	63
III.- RADIOLOGIA.....	64
IV.- ANALISIS ISOTOPICOS.....	64
V.- ELECTROCARDIOGRAFIA.....	65
VI.- HISTOPATOLOGIA.....	65
1.- Cutánea.....	65
2.- Ganglionar.....	65
3.- Hepática.....	65
4.- Citología de esputo.....	66
5.- Necropsias.....	66
VII.- MICROSCOPIA ELECTRONICA.....	66
VIII.- TRATAMIENTO.....	67
1.- Farmacológico tradicional.....	67

.../...

2.- Radioterapia.....	67
3.- Según método de VAN SCOTT.....	68

<u>CASUISTICA</u> -36 pacientes-.....	72
---------------------------------------	----

RESULTADOS

I.- DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES.....	239
II.- SEXO.....	239
III.- ANTECEDENTES FAMILIARES.....	240
IV.- ANTECEDENTES PERSONALES.....	240
V.- COMIENZO DE LA ENFERMEDAD.....	241
VI.- TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA PRIMERA CONSUL- TA EN NUESTRO SERVICIO.....	242
VII.- SINTOMATOLOGIA.....	242
I.- Manifestaciones cutáneas.....	242
2.- Distrofias ungueales.....	245
3.- Alopecia.....	245

4.- Adenopatías palpables.....	245
5.- Hepatomegalia.....	245
6.- Esplenomegalia.....	246
7.- Síntomas generales.....	246
VIII.- EVOLUCION FATAL.....	246
IX.- ERRORES DIAGNOSTICOS.....	246
X.- DETERMINACIONES ANALITICAS.....	247
I.- Anemia.....	247
2.- Leucocitosis.....	247
3.- Leucopenia.....	247
4.- Fórmula leucocitaria -Células de Sé-	
zary-.....	247
5.- Plaquetas.....	248
6.- Medulogramas.....	248
7.- Velocidad de sedimentación.....	248
8.- Análisis de orina.....	248
9.- Proteinograma.....	248
10.- Inmunoglobulinas.....	249
11.- Complemento total y C'3.....	249
12.- Anticuerpos circulantes.....	249
13.- TTL.....	249
14.- Linfocitos B y T en sangre periféri-	
ca.....	249
15.- Intradermorreacciones y sensibiliza-	
ción a DNCB.....	250
16.- Sistema HLA.....	252

.../...



XI.- RADIOLOGIA.....	252
I.- Radiografías simples.....	252
2.- Linfografías.....	253
XII.- ANALISIS ISOTOPICOS.....	253
XIII.- ELECTROCARDIOGRAFIA.....	253
XIV.- HISTOPATOLOGIA.....	253
I.- Cutánea.....	253
I.I.- Alteraciones epidérmicas.....	257
I.2.- Alteraciones dérmicas.....	259
2.- Ganglionar.....	264
3.- Hepática.....	264
4.- Citología de esputo.....	264
5.- Necropsias.....	264
XV.- MICROSCOPIA ELECTRONICA.....	265
XVI.- CAUSAS DE MUERTE.....	266
XVII.- TRATAMIENTO.....	266
I.- Antes de la asistencia en nuestro ser- vicio.....	266
2.- En nuestro servicio.....	267
2.1.- Farmacológico tradicional.....	267
2.2.- Radioterapia.....	268
2.3.- Mediante aplicaciones de mostaza nitrogenada a toda la superficie cutánea.....	268

DISCUSION

I.- DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES.....	272
II.- SEXO.....	272
III.- ANTECEDENTES FAMILIARES.....	273
IV.- ANTECEDENTES PERSONALES.....	273
V.- COMIENZO DE LA ENFERMEDAD.....	274
VI.- TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA PRIMERA CON- SULTA EN NUESTRO SERVICIO.....	274
VII.- SINTOMATOLOGIA.....	275
I.- Manifestaciones cutáneas.....	275
2.- Distrofias ungueales.....	276
3.- Alopecia.....	276
4.- Adenopatías palpables.....	276
5.- Hepatomegalia.....	276
6.- Esplenomegalia.....	277
7.- Síntomas generales.....	277
VIII.- EVOLUCION FATAL.....	277
IX.- ERRORES DIAGNOSTICOS.....	278
X.- DETERMINACIONES ANALITICAS.....	278
I.- Anemia.....	278

.../...

2.- Serie blanca -Células de Sézary-.....	278
3.- Plaquetas.....	280
4.- Medulogramas.....	280
5.- Velocidad de sedimentación.....	280
6.- Análisis de orina.....	280
7.- Proteinograma.....	280
8.- Inmunidad humoral y celular.....	281
8.1.- Humoral.....	281
8.2.- Celular.....	281
9.- Sistema HLA.....	282
XI.- RADIOLOGIA.....	283
1.- Radiografías simples.....	283
2.- Linfografías.....	283
XII.- ANALISIS ISOTOPICOS.....	284
XIII.- ELECTROCARDIOGRAFIA.....	284
XIV.- HISTOPATOLOGIA.....	285
I.- Cutánea.....	287
I.1.- Alteraciones epidérmicas.....	287
I.2.- Alteraciones dérmicas.....	288
2.- Ganglionar.....	290
3.- Hepática.....	290
4.- Citología de esputo.....	290
5.- Necropsias.....	290
XV.- MICROSCOPIA ELECTRONICA.....	292

XVI.- CAUSAS DE MUERTE.....	293
XVII.- TRATAMIENTO.....	293
I.- Tradicional.....	293
2.- Mediante aplicaciones de mostaza ni- trogenada a toda la superficie cutá- nea.....	294
<u>CONCLUSIONES</u>	296
<u>RESUMEN</u>	300
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	322

-INTRODUCCION-

.../...

..

I.- LA MICOSIS FUNGOIDE HASTA I.967

"Mycosis Fungoides, of all the malignant lymphomas, presents the greatest difficulties from both the diagnostic and the nosologic points of view" -ALLEN, I.967-.

Esta frase de ALLEN resume el punto de vista de los que en los años sesenta creían en la personalidad nosológica de la MF: la mayor parte de los dermatólogos. Pero aun estos reconocían las enormes dificultades que su diagnóstico y clasificación entrañaban. Algunas escuelas dermatológicas -principalmente anglosajonas- y prácticamente la totalidad de los hematólogos y anatomopatólogos rechazaban la existencia de esta entidad nosológica.

Es necesario efectuar un breve recorrido histórico, si se quiere tener una idea, todo lo clara que sea posible, del cómo y del porqué de dicha situación.

La MF fue descrita en I.806 por el barón de ALIBERT, uno de los fundadores de la escuela dermatológica del Hospital St. Louis de Paris. Esta descripción precedió en 26 años a la que hizo HODGKIN de la enfermedad que lleva su nombre y en 39 años a la descripción y definición de las leucemias, que BENNET y VIRCHOW llevaron a cabo simultáneamente. Y no fue hasta I.893, que KUNDRAT creó el término de

linfosarcoma -MONTGOMERY, I.967-.

El caso descrito por ALIBERT correspondía a un hombre de 56 años con una erupción finamente descamativa seguida de la aparición de tumores ampliamente distribuidos por la piel -I4 de ellos en la cara-. Estos tumores eran sesiles y se ulceraban con facilidad. Regresaban espontáneamente y por su aspecto y consistencia le recordaron cierto tipo de setas, por lo que en I.814 bautizó la enfermedad como "pian fungoide" o "framboesia mycoïdes" al considerarla como una forma autóctona de pian o sífilis tropical. En I.832 la rebautizó como MF por el aspecto fungoso de las lesiones, pero no porque pensase en una etiología micótica, ya que el término de Micosis para designar a las enfermedades producidas por hongos, no fue empleado hasta I.858 por VIRCHOW -PEREIRO, I.970-. Es decir, que la MF tuvo un nacimiento prematuro, lo que la privó en su comienzo de una definición histológica y fue la causa de una denominación que en nuestros días ocasiona divertidas confusiones entre estudiantes y médicos.

En I.862 y I.870 BAZIN, basado en su observación de nueve casos, consideró la MF como un proceso maligno distinto del carcinoma y la separó definitivamente de la sífilis, pero, sobre todo, perfeccionó la descripción clínica de ALIBERT distinguiendo los tres periodos evolutivos de lo que ha llegado hasta hoy como la forma clásica de la MF o de ALIBERT-BAZIN. Tal como hoy se conoce, esta forma clínica de MF es de curso crónico -10 años por término medio- a lo largo del cual se distinguen de modo esquemático tres fases

.../...

sucesivas: fase premicótica, fase infiltrativa y fase tumoral.

Fase premicótica: las primeras lesiones de la MF, que comienzan en cualquier zona de la piel y desde ella se van extendiendo con variable rapidez a la mayor parte de la superficie cutánea, pueden tener los aspectos más diversos simulando numerosas dermatosis: eritematosos, eritematodescamativos -psoriasiformes-, eczematoides, liquenoides, etc. Estas lesiones constituyen placas que suelen confluir tomando un aspecto policíclico y, al regresar por el centro, recordar las tricoficias. Es típica la existencia de zonas de piel sana en el interior de las lesiones, que aparecen deprimidas en contraste con la ligera elevación de las placas. Estas placas persisten durante años pudiendo regresar y desaparecer en unos lugares para reaparecer en otros o en los mismos antes afectados. Se han descrito casos con importante componente ampolloso o purpúrico.

Mención aparte merece el parapsoriasis en placas que, en sus tres variedades de pequeñas placas, grandes placas -o poikilodermia atrófica vascular- y forma variegata, puede representar -de menor a mayor probabilidad- una forma de comienzo de la MF.

Un síntoma casi constante de la fase premicótica es el prurito generalizado que, a veces, precede durante meses o años la aparición de la primera lesión cutánea. También puede marcar la transición de un parapsoriasis en pequeñas placas -habitualmente benigno- a una verdadera MF.

La duración de esta fase es muy variable,

generalmente de 2 a 5 años, aun cuando no son excepcionales casos de 20 y 30 años.

Fase infiltrativa: la fase anterior puede faltar y comenzar la enfermedad por esta segunda fase, pero lo común es que algunas de las placas eritematoescamosas o exudativas comiencen a adquirir algo de relieve, coloración rojo ladrillo, consistencia almohadillada y superficie brillante, tensa, granular o verrugosa. En ocasiones adquieren aspecto circinado con regresión central. Un punto de valor diagnóstico es la distinta infiltración y el distinto espesor de las diferentes placas o, lo que tiene mayor significación, entre las distintas zonas de una misma placa.

En esta fase de placas infiltradas, las lesiones son, por regla general, más estables y más monomorfas que en la fase premicótica.

Fase tumoral: se desarrolla gradualmente sobre la infiltrativa, aunque los tumores también pueden aparecer sobre piel aparentemente sana o sobre lesiones premicóticas. Se localizan preferentemente en la cara, espalda y parte proximal de las extremidades. Son blandos, semiesféricos, sesiles o con la base ligeramente estrechada, variando su tamaño desde 1 ó 2 cm hasta 10 ó 15 cm. Frecuentemente se ulceran e infectan, afectándose entonces el estado general. Pueden regresar espontáneamente, sin dejar huella. El prurito, que casi siempre existe al comienzo de la enfermedad, suele disminuir o incluso cesar totalmente en esta fase.

Estas tres fases no son excluyentes, sino que en cada una se conservan elementos nada o escasamente

modificados de las fases anteriores, y así, el cuadro se hace cada vez más abigarrado, entremezclándose desordenadamente placas premicóticas con otras infiltradas en grado variable y, al final, con formaciones tumorosas que pronto se ulceran.

Las causas principales de muerte son la caquexia y las infecciones intercurrentes con puerta de entrada, por lo general, en los tumores ulcerados.

En 1.885, EMILE VIDAL y JEAN-LOUIS BROCC describieron una segunda forma clínica de MF, la que hoy conocemos como forma tumoral d'emblée o de VIDAL-BROCC, consistente en la aparición de uno o varios tumores bien definidos y circunscritos sobre piel sana y sin que haya habido lesiones previas en otras áreas. Esta es una forma muy discutida, que para muchos autores correspondería siempre a otro tipo de linfoma.

A veces, los tumores preceden a las otras fases de la enfermedad, hablándose entonces de formas invertidas.

Siete años después -1.892-, de nuevo dos autores franceses, HALLOPEAU y BESNIER, describieron una tercera forma clínica, la forma eritrodérmica o de HALLOPEAU-BESNIER. Generalmente, comienza con máculas eritematosas o eritematoescamosas, pruriginosas, aisladas, que en el transcurso de días o semanas, o de forma repentina, coalescen y se extienden hasta afectar a toda la superficie corporal, dando lugar a lo que se conoce como "l'homme rouge" de HALLOPEAU.

Se trata de una eritrodermia descamativa con infiltración cutánea difusa poco marcada y caída del pelo. El prurito es intenso y generalmente hay adenopatías

voluminosas. Algunas veces se desarrollan tumores, pero puede llegar a la fase terminal sin que se hayan presentado.

¿Cuál es el substrato histológico y, consecuentemente, la naturaleza de esta enfermedad con una clínica tan polimorfa?

El primero que estudió la histopatología de la enfermedad fue GUILLOT, quien en 1.868 realizó una tesis sobre la misma, a la que denominó, como consecuencia de sus observaciones histológicas, linfadenia cutánea.

En 1.872 RANVIER dividía los linfomas en tres grupos:

- a.- Linfadenia esplénica o leucemia.
- b.- Linfadenia ganglionar o adenia.
- c.- Linfadenia cutánea o MF.

A lo largo de los 100 años siguientes, el problema de la histología y la naturaleza de la MF se ha planteado en los siguientes términos fundamentales:

1º.- La MF, ¿es una inflamación granulomatosa, un linfoma o un granuloma que posteriormente se transforma en linfoma?

2º.- ¿Es un tipo de linfoma sui-generis o tan sólo una expresión cutánea peculiar de diversos tipos de linfomas o leucemias?

Veamos que nos muestran las biopsias de las diversas lesiones de MF (*):

Fase premicótica: así como la clínica de esta fase de la MF puede imitar las más diversas dermatosis,

(*) La siguiente descripción corresponde a la tesis doctoral del doctor SANCHEZ YUS -1.970-.

pudiendo hablarse de formas psoriasiformes, eczematoides, liquenoides, etc. Las biopsias de sus placas también van a mostrarnos imágenes que simulan estrechamente un psoriasis, un eczema, un liquen... pero existen ciertos caracteres que van a ponernos sobre la pista de una MF. Estos caracteres son tres:

a.- Un infiltrado dérmico superficial generalmente más denso de lo que es habitual en las dermatosis que simula.

b.- La composición de dicho infiltrado.

c.- La intensa y peculiar exocitosis de algunos elementos del mismo.

El primer carácter, como veremos, es acaso el más inconstante en la primera fase, siendo más propio de la fase infiltrativa -con la que naturalmente existen todo tipo de situaciones intermedias-; el segundo, es el carácter esencial, e indispensable para hacer un diagnóstico de certeza y no de sospecha; y el tercero, casi constante, es de gran ayuda para la más exacta valoración del anterior. Sobre este infiltrado superficial, la epidermis simula la morfología característica del psoriasis, el eczema, el liquen, etc.

El infiltrado suele disponerse en forma de una banda superficial más o menos densa o continua, o bien agruparse perivascularmente, y casi siempre pegado o muy próximo a la epidermis. Su borde profundo puede ser neto, pero no es infrecuente que se extienda algo en profundidad en forma de infiltrados perivasculares. En los cortes teñidos con hematoxilina-eosina, este infiltrado aparece compuesto por tres elementos fundamentales: linfocitos, histiocitos y células de aspecto

intermedio, como si un núcleo con el tamaño y la forma del de un histiocito adquiriese la densidad cromática del de un linfocito -las denominaremos células micósicas-. A estos tres elementos básicos se unen, a veces, algunos eosinófilos, y sólo excepcionalmente, algunas células plasmáticas. En las tinciones con Giemsa el número de mastocitos es el habitual a cualquier proceso inflamatorio cutáneo.

El infiltrado dérmico de la fase premicótica se caracteriza, a veces, por la escasez de células micósicas. Estas se hallan en la epidermis constituyendo así uno de los datos diagnósticos fundamentales. Esta exocitosis, o paso desde la dermis a la epidermis de células atípicas, puede dar lugar a dos tipos de imágenes: pueden agruparse en acúmulos originando los llamados microabcesos de DARIER-PAUTRIER, o pueden permanecer sueltas salpicando la epidermis, como si se tratase de una perdigonada. El segundo tipo de exocitosis se halla con mucha mayor frecuencia que el primero. La exocitosis puede afectar difusamente a la epidermis o circunscribirse a algunas áreas.

Fase infiltrativa: la fase infiltrativa o de placas infiltradas no es, en general, más que un corto prólogo de la fase tumoral.

La banda infiltrativa superficial se hace más gruesa y peor delimitada, puesto que se continúa en profundidad con manguitos perivasculares y perifoliculares. La exocitosis es, por lo general, más intensa que en la fase anterior y sigue predominando el tipo salpicado o en perdigonada. El cambio más sustancial se produce a nivel de la citología, en el sentido de

una mayor malignidad o atipismo de la misma: las células micósicas se hacen abundantes a nivel dérmico, disminuyendo simultáneamente la proporción de linfocitos. Dichas células micósicas son en general de mayor tamaño, y su núcleo hipercromático tiende a veces hacia una mayor claridad. En algún caso, el infiltrado está esencialmente constituido por elementos indistinguibles de los de un linfoma histiocitario.

Fase tumoral: en los tumores se encuentra un infiltrado masivo que profundiza hasta la hipodermis y que superficialmente se halla en contacto con la epidermis o separado de ella por una banda colágena. En los tumores grandes, la epidermis suele hallarse destruida y sustituida por una costra.

La citología es sumamente variable, no sólo de unos casos a otros, sino incluso en distintos tumores biopsiados a un mismo paciente simultánea o sucesivamente. Podemos resumir de la siguiente forma:

a.- Infiltrado puro de células micósicas.

b.- Infiltrado puro de histiocitos atípicos, indistinguible de un linfoma histiocitario, a veces pleomórfico.

c.- Uno u otro de los dos tipos celulares anteriores aparece como célula predominante, a la que se suma una cantidad variable de eosinófilos y escasos linfocitos. En algún caso, el infiltrado es similar al de las placas, con sus tres elementos básicos: histiocito, linfocito y célula micósica.

d.- Cuadro histológico indistinguible de un Hodgkin.

La exocitosis es casi constante, de regular

intensidad, tanto salpicada como en microabcesos, y siempre constituida por células micósicas o por linfocitos atípicos.

¿Con qué frecuencia y en qué momento de la evolución afecta la MF a los ganglios linfáticos y a la vísceras, y cuál es la imagen histológica de los infiltrados a este nivel?

Las vísceras sólo se afectan en fases avanzadas y terminales, mientras que las adenopatías pueden aparecer en fases más precoces, pero entonces su cuadro histológico suele ser inespecífico y consistente en la llamada reticulosis lipomelánica o linfopatía dermopática.

La frecuencia de afectación interna es muy variable, según diversos autores y estadísticas. Así, mientras BLUEFARB -I.959-, ALLEN -I.967- y LEVER -I.964- no la estiman en más de un 20%, GALL -I.955- la encuentra en el 61% de sus autopsias y BLOCK y cols -I.962- en el 82% de las suyas. Como ejemplo de órganos principalmente afectados tenemos que en las 17 autopsias de estos últimos autores, los primeros lugares los ocupan los ganglios linfáticos -53%- , bazo -47%- , hígado -41%- y corazón -35%- , quedando la médula ósea en penúltimo lugar -18%-.

La más amplia casuística de esta época es la de CYR y cols -I.966-, quienes estudiaron 165 pacientes, practicándose autopsia a 42 de los 106 que fallecieron. En 36 -34%- de los que fallecieron, se pudo demostrar, mediante biopsia o autopsia, una transición de la MF a un reticulosarcoma -14 casos-, un linfosarcoma -15 casos- o una enfermedad de Hodgkin -7 casos-.

Cinco de los 14 con reticulosarcoma tuvieron una leucemia monocítica terminal. En 23 -55%- de los 42 pacientes autopsiados, la MF había permanecido sin transformaciones a lo largo de toda su evolución. En 10 de ellos no se encontró afectación ganglionar ni visceral, mientras que un infiltrado inflamatorio sin células de Sternberg existía en los ganglios de 4 casos y en los ganglios y vísceras de 9.

Conviene referir algunos datos estadísticos de esta amplia serie: el 63% eran varones, el 68% tenían entre 41 y 70 años en el momento de su ingreso y la duración media de la enfermedad fue de 8'1 años en los 106 que habían muerto y de 12'5 años en los 59 aún vivos. El único dato valorable en el estudio de la sangre periférica era una linfopenia absoluta en el 76% y la médula ósea no mostró alteración alguna que pudiese interpretarse como patognomónica de MF. Las principales causas de muerte fueron septicemias y neumonías. Sólo en 15, la causa principal de muerte fue una leucemia o linfoma diseminado. Es importante resaltar que en casi todos los pacientes que presentaron una transición de la MF a otro tipo de linfoma o leucemia, la muerte sobrevino antes de un año desde dicha transformación.

En cuanto a la fórmula histológica de las infiltraciones de los ganglios linfáticos y vísceras, es muy similar y con las mismas posibilidades descritas en los tumores cutáneos. No obstante, BLOCK y cols -I.962- refieren que el examen histológico de las metástasis viscerales, a menudo no les permitían más que establecer el diagnóstico de linfoma maligno sin poder especificar más.

Esta era la situación de la enfermedad, más o menos objetivamente contada, hasta 1.970.

La dificultad de una definición histológica claramente diferenciable de otras dermatosis en la fase denominada premicótica y lo polimorfo y cambiante del cuadro histológico en la fase tumoral, fue lo que llevó a la negación de la MF como entidad anatomopatológica e incluso como entidad clínica.

Así, en 1.932, el gran patólogo SYMMERS decía: "The condition familiarly known as MF is one of the most confused and confusing to be encountered in the domain of medicine", y: "MF is the cutaneous expression of at least three different diseases of the lymph node system: Hodgkin disease; a variety of round cell sarcoma...and lymphosarcomas...MF as an independent form of disease does not exist".

En 1.952, siguiendo las recomendaciones del Comité de Clasificación de la Nomenclatura de las Células y Enfermedades de la Sangre y Organos Hematopoyéticos, que está patrocinado por la Sociedad Americana de Patólogos Clínicos y la Asociación Médica Americana y respaldado por la Sociedad Internacional de Hematólogos, el diagnóstico de MF fue eliminado de la Standard Nomenclature of Diseases and Operations y sustituido por el de Linfosarcoma, indicando localización y evolución -RAUSCHKOLB, 1.961-.

Ante este ataque combinado de la Anatomía Patológica y de la Hematología, los dermatólogos se defendieron sustentándose en lo que consideraron su más firme apoyo: la indudable personalidad clínica de la enfermedad. En 1.951, CAWLEY y cols refieren: "We believe



that MF is simply a clinical entity and not a pathological one". En 1.962, un grupo de dermatólogos y patólogos del National Cancer Institute de Bethesda, dirigidos por VAN SCOTT, estudian 38 pacientes, 22 de ellos con biopsia ganglionar, a veces seriada, y 17 con autopsia. Llegan a la conclusión de que la MF no es, como dijo SYMMERS, la expresión cutánea de una enfermedad de los ganglios linfáticos, sino que se trata de una enfermedad inicialmente cutánea y a veces exclusivamente cutánea, pero que, muchas veces, hacia el final de su larga evolución, invade los ganglios linfáticos y/o las vísceras -BLOCK y cols, 1.962-. Dos años más tarde, expresan la misma idea de una forma lapidaria, otros autores del mismo centro también dirigidos por VAN SCOTT: "The clinical definition of MF to which we adhere: A lymphoma originating in the skin" -CLENDENNING y cols, 1.964-.

BLUEFARB, sin embargo, publica en 1.959 su magna monografía para intentar demostrar que la MF será una entidad clínica y anatomopatológica siempre y cuando la limitemos a su forma clásica o de ALIBERT-BAZIN, mientras que la forma tumoral d'emblée no sería más que un linfoma o un Hodgkin primitivo o secundario de la piel, y la forma eritrodérmica una reacción cutánea inespecífica de un linfoma ganglionar o visceral o de una leucemia. Habían sido los dermatólogos, al incluir estas dos variedades dentro del espectro de la MF, los que habían provocado la confusión y la reacción negativa de patólogos y hematólogos.

Vemos, por lo tanto, que el problema fundamental de la MF se plantea a nivel histológico. A diferencia de

otros linfomas, la MF carece de un dato diagnóstico patognomónico y constante. Los datos topográficos de localización dérmica superficial e invasión de la epidermis no nos valen fuera de la piel, y el relativo polimorfismo del infiltrado no es constante ni en la piel ni fuera de ella.

Es ahora el momento de entrar en el debatido tema de la célula micósica. Según BREHMER-ANDERSSON -I.976-, los primeros que emplean el término de célula micósica son los franceses QUINGUAN y LEREDDE en una "Note sur deux cas de MF" en I.893. La describen como una pequeña célula con muy escaso citoplasma y un núcleo pequeño, irregular, más tangible que el de las células del tejido conjuntivo. En un trabajo posterior -de I.894-, LEREDDE la considera como una célula linfocítica.

HERXHEIMER y HUBNER -I.907- consideran que la célula característica de la MF es una célula mononuclear de tamaño similar al de un linfocito, pero con un citoplasma algo más denso y un núcleo más irregular.

Por el contrario, NANTA en I.936, describió las células micósicas, a las que consideraba específicas de la MF, de la siguiente forma: "Grandes células, generalmente mononucleadas, claras, redondas o ligeramente ovales, de protoplasma abundante, tanto más pálido cuanto más grande es la célula, de núcleo claro, un poco excéntrico, oval, a veces emparejados o verruciformes, formado por una red de cromatina fina pero densa, del mismo tipo que el de los linfocitos o monocitos, con un gran nucleolo". Esta descripción es aceptada por numerosos autores: GRYNFELT -I.937-,

PAUTRIER -I.937-, ZOON -I.937-, POULSEN -I.940-, BLUEFARB -I.959-, DEGOS -I.959-, LAPIERE -I.964-, CIVATTE -I.967-, etc. Pero aunque la llaman célula micósica, en general no la consideran patognomónica de esta enfermedad. PAUTRIER -I.937- y ZOON -I.937- fueron muy explícitos a este respecto.

En I.954, ALLEN refiere que en el infiltrado aparentemente banal de las placas de premicosis puede haber: "...otras células que sugieren el diagnóstico específico de MF. Son del tamaño de monocitos, sus núcleos redondos o verruciformes o irregularmente poligonales...generalmente hipercromáticos, al contrario de los núcleos vesiculosos de las células reticulares normales, pero, ocasionalmente, aparecen igualmente leptocromáticos; pequeños nucleolos y un fácilmente perceptible, a veces abundante, ribete citoplasmático homogéneo y basófilo. Pueden ser binucleadas, pero no tienen los núcleos eosinófilos de las células de Sternberg".

En I.966, REED y CUMMINGS describen esta misma célula en biopsias de MF como: "una célula mononuclear atípica, con un núcleo hipercromático, algo plegado, y un citoplasma escaso. Su presencia en la epidermis es una importante ayuda en el diagnóstico".

Al final de los años sesenta nos encontramos, por lo tanto, que la MF es considerada en general como un linfoma de evolución crónica que se origina en la piel, a menudo en forma de exantema eritematodescamativo polimorfo para al cabo de los años desarrollar lesiones infiltradas y tumores, y finalmente, invadir, aunque no siempre, los ganglios linfáticos y/o

las vísceras, llegándose a la muerte como consecuencia de una infección intercurrente o como resultado de una evidente transformación maligna del proceso, a veces con un cuadro leucémico final. El principal problema se centra en su histología, aparentemente inespecífica en su comienzo, y excesivamente polimorfa y cambiante en la fase tumoral. La célula aparentemente específica es poco llamativa cuando se encuentra, y a menudo, no aparece o resulta difícil diferenciarla de otros elementos del infiltrado.

Veremos a continuación, como el eventual paso a la sangre de esta célula, nos va a ofrecer la oportunidad única de estudiarla en estado puro, sin contaminaciones del resto del infiltrado dérmico.

II.- EL SINDROME DE SEZARY HASTA I.967

Entre I.938 y I.949, el dermatólogo francés ALBERT SEZARY fue esbozando el síndrome que desde entonces lleva su nombre. En I.949, recopiló en una revisión, los tres casos publicados por él y el publicado por BACCAREDA en I.939. Se trataba de cuatro mujeres de 58 a 69 años, que gradualmente desarrollaron un cuadro clínico consistente esencialmente en eritrodermia generalizada con edema y prurito intenso, marcada pigmentación, hiperqueratosis y fisuras en las palmas y plantas. Esta sintomatología cutánea se acompañaba de adenopatías generalizadas y leucocitosis con presencia de células mononucleares atípicas en la sangre

periférica, ganglios linfáticos y piel, pero sin cambios notables en la médula ósea u órganos internos. Las adenopatías fueron siempre secundarias a las lesiones cutáneas y comenzaron en las ingles. Todos los pacientes fallecieron en 18 a 40 meses sin haber desarrollado tumores cutáneos.

Histológicamente la piel mostraba un infiltrado en banda superficial con microabcesos de Pautrier, formado principalmente por células redondas, ovales o irregulares, con escaso citoplasma y gran núcleo rico en cromatina y sin nucleolo apreciable; en un caso había eosinófilos, y en otro algunas células que recordaban a las de Sternberg. En los ganglios la citología era similar.

En sangre periférica tres de los pacientes tenían de 12.000 a 14.000 leucocitos y el cuarto 31.600. Se halló un alto porcentaje de células mononucleares atípicas. Estas eran algo mayores que un neutrófilo y destacaban por su gran núcleo que, a menudo, ocupaba los 4/5 de la célula. El citoplasma era ligeramente basófilo y rodeaba el núcleo como un estrecho ribete, que a veces parecía faltar por completo. Los núcleos eran hipercromáticos e irregulares y algunas veces tan profundamente plegados que parecían lobulados.

A lo largo de sus cuatro publicaciones, SEZARY reconoce que se trata de una entidad similar o muy próxima a la MF, pero que debe separarse claramente de ella debido al componente leucémico. Considera las células anormales como de estirpe reticular y al síndrome como una reticulosis histiomonocitaria.

Hasta 1.961, aparecieron tres publicaciones con

cinco nuevos casos, dos de ellos fueron publicados en 1.959 por MAIN y cols. Estos autores observaron que las células de Sézary de sus pacientes eran peroxidasa-negativas y no fagocitarias y consideraron que se trataba de grandes linfocitos. Según ellos, la primera fase en el desarrollo de la célula de Sézary es una división nuclear sin división citoplasmática, dando lugar a los grandes núcleos convolutos con doble carga Feulgen positiva que un linfocito normal.

En 1.961, TASWELL y WINKELMANN publicaron siete casos -seis varones- observados desde 1.946 en la Clínica Mayo. A la descripción clínica princeps añaden la frecuente aparición de alopecia y distrofia ungueal. En casi todos ellos se palpaba el hígado, pero no el bazo. La leucocitosis máxima variaba entre 10.400 y 32.100 con una proporción de células atípicas entre 13% y 58%. Nunca se encontró infiltración de la médula ósea. El resto de las exploraciones y estudios analíticos no mostraron alteraciones atribuibles a la enfermedad.

Confirmaron la descripción de las células atípicas realizada por SEZARY a la que añaden un nuevo dato: la frecuente existencia de una corona de pequeñas vacuolas en el escaso citoplasma, las cuales eran PAS positivas y diastasa resistentes. Pero esta reacción de PAS sólo fue realizada en dos de los siete pacientes. Otros estudios histoquímicos fueron negativos. La histopatología de la piel era similar a la de la MF, con un infiltrado polimorfo cuyo elemento principal era una célula mononucleada similar a la de la sangre -la mayor parte de las biopsias cutáneas

fueron diagnosticadas como típicas o compatibles con MF-. Los ganglios linfáticos mostraron en todos los casos una reticulosis lipomelánica, aun cuando un estudio cuidadoso permitía detectar células de Sézary.

Los pacientes disfrutaron durante mucho tiempo de un buen estado general, sólo turbado por el intenso prurito, pero cinco de ellos habían muerto después de 4 a 6 años de enfermedad. Ninguno fue autopsiado.

Los autores no se pronuncian sobre la naturaleza de la célula, a pesar de titular el trabajo "Eritrodermia Reticulémica Maligna".

En las historias de estos siete pacientes destacan los diversos diagnósticos que se barajaron en algunos y las interpretaciones dadas a distintas biopsias y a las células atípicas de la sangre. Unas veces se habla de linfocitos atípicos y otras de células reticuloendoteliales. Las biopsias cutáneas son diversamente interpretadas como MF, linfosarcoma, reticulosarcoma, linfoblastoma o linfoma.

Los autores llaman la atención sobre el gran parecido entre el SS y la forma eritrodérmica de la MF. Ahora bien, razonan ellos, como BLUEFARB ha considerado recientemente que la forma eritrodérmica y la forma tumoral no son auténticas MF, el SS nos da una respuesta y un diagnóstico para muchas de esas eritrodermias de HALLOPEAU-BESNIER. Por lo tanto, "la MF y el SS pueden ser claramente diferenciables sobre la base de los hallazgos clínicos y de laboratorio que hemos presentado".

Este será el comienzo de una postura dualista sobre la MF y el SS que hasta el momento mantiene la escuela

de la Clínica Mayo encabezada por WINKELMANN.

La interpretación unitaria de ambos procesos se puede decir que es mantenida por el resto de las escuelas americanas y europeas, a la cabeza de las cuales hay que situar a la del N.I.H. de Bethesda dirigida sucesivamente por VAN SCOTT y LUTZNER.

En 1964 (*), precisamente CLENDENNING, BRECHER y VAN SCOTT demostraron la unidad de ambos cuadros al comprobar que en 9 de 33 pacientes con todas las variedades clínicas de MF, e independientemente de ellas, se encontraba en algún momento más de un 5% de células de Sézary en la sangre periférica. Tampoco hallaron diferencias histopatológicas o necrópsicas entre los pacientes portadores o no de células anormales en sangre periférica. Encontraron algo variable la morfología de estas células y la PAS positividad de sus vacuolas era siempre diastasa sensible.

Trabajos simultáneos o posteriores, así como la revisión retrospectiva de otros anteriores, nos muestran como la problemática del SS se superpone a la de la MF y es tan confusa como ésta: ¿Son células linfocitarias o células histiomonocitarias? -casos descritos como leucemias histiomonocitarias de Shilling con eritrodermia por BUREAU y cols en 1959 y por LAPIERE y RENKIN en 1960; en el de los últimos autores, el cuadro hematológico en la fase final era el de una

(*) En este mismo año se publica el primer caso de la literatura española -LOPEZ GARCIA y cols, 1964-. El primero en lengua española corresponde a los argentinos PIERINI y cols en 1958.

leucemia linfocítica-. ¿Puede evolucionar transformándose en otros linfomas: histiocitario, Hodgkin, etc.? ¿Con qué frecuencia y extensión afecta los órganos internos?.

III.- LA MF Y EL SS DESDE 1.967 HASTA HOY

La aplicación de la Microscopía Electrónica, la Citogenética y la Inmunología, ha aportado abundante luz a los numerosos problemas de estos linfomas, reafirmando su indudable personalidad clínica.

I.- MICROSCOPIA ELECTRONICA: Fue en el XVII Congreso Internacional de Dermatología cuando LUTZNER ofreció las primicias de sus investigaciones en curso sobre la ultraestructura de la MF. Previamente, plantea la problemática existente en torno a la naturaleza, límites y citología de la MF, que resume del siguiente modo: "Perhaps the situation could be compared to the problems that would be faced in diagnosing Hodgkin's disease in the absence of the pathognomonic Reed-Sternberg cell". Y luego, dice haber observado al microscopio electrónico una célula con caracteres citológicos ultraestructurales distintivos. Mide de 15 a 30 micras de diámetro y posee un núcleo bigarrado, lobulado, dentado y arrugado. Esta célula ha sido encontrada en la piel, los ganglios linfáticos y, ocasionalmente, en la sangre de 28 pacientes con MF.

Un año más tarde, LUTZNER y JORDAN publican los

caracteres ultraestructurales de la célula de Sézary en la sangre periférica, los ganglios linfáticos y la piel de tres pacientes con SS. Según este estudio, la célula de Sézary posee un núcleo cerebriiforme, con repliegues y hendiduras, que al microscopio electrónico aparece "como serpentino, con lobulaciones e indentaciones, a menudo interconectadas por estrechos puentes... El núcleo aparece heterocromático, con densas partículas concentradas en la membrana nuclear. Se ven nucleolos en algunos cortes. El citoplasma contiene mitocondrias, ribosomas, polisomas y pequeñas cantidades de retículo endoplásmico. También puede contener algo de glucógeno y alguna partícula electrodensa".

Los autores comparan la ultraestructura de esta célula con los elementos normales de la sangre y sistema reticuloendotelial sin hallar relación clara con ninguno de ellos. Consideran que en la MF se halla una célula similar aunque menos abundante y con un núcleo menos irregular. Deducen que: "En vista de los muchos hechos en común, puede ser que el SS sea una fase leucémica de la MF".

En 1971, LUTZNER y cols publican el resultado de varios años de trabajo sobre la microscopía electrónica de la MF y el SS, que podemos resumir del siguiente modo:

A.- La célula de Sézary se encuentra, con los caracteres ultraestructurales antes descritos, en la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica de los 6 casos de SS. La célula de la MF, con las ligeras diferencias ultraestructurales descritas, se halla en la piel de 33 de 36 casos de MF, en los ganglios de 10 de

.../...

II casos y en la sangre periférica de 6 de 16 casos. A veces, se hallan algunas células de Sézary en pacientes de MF y viceversa. Concluyen que:

a.- La microscopía electrónica puede ayudar al diagnóstico precoz de la MF en la fase premicótica.

b.- No existen razones para separar, sino más bien para aunar, la MF y el SS.

B.- La célula de la MF fue encontrada en las lesiones de 7 de 8 casos de parapsoriasis en placas y en un caso de parapsoriasis liquenoide, corroborando así el estrecho parentesco de estos procesos con la MF.

C.- En cuanto a la especificidad de estas células, tan sólo fueron encontradas algunas en un reticulosarcoma entre 9 casos de linfoma y leucemia, y entre 20 procesos cutáneos benignos, sólo se hallaron en las dos biopsias estudiadas de liquen plano.

Casi simultáneamente, FLAXMAN y cols -I.97I- observaron células indistinguibles de las de la MF-SS estudiando con microscopía electrónica los infiltrados dérmicos linfohistiocitarios de diversas dermatosis benignas no tumorales: lupus eritematoso disseminado, vasculitis, liquen plano, psoriasis, queratosis senil y reacción inflamatoria del basalioma. Con ello pierde utilidad la demostración de dicha célula en los casos dudosos, pero se plantean importantes problemas citológicos y etiopatogénicos que más adelante abordaremos.

En I.974, ROSAS-URIBE y cols estudiaron con microscopía electrónica la piel, ganglios linfáticos, bazo y sangre periférica de 19 pacientes con MF y efectuaron numerosos controles consistentes en 24 bazos normales

o con procesos no relacionados con los linfomas, 14 ganglios linfáticos de linfomas y 9 con hiperplasia folicular reactiva. Llegaron a la siguiente conclusión: Las células de núcleo cerebriiforme no son morfológicamente específicas de la MF y el SS "si la especificidad morfológica depende de la completa ausencia de células morfológicamente indistinguibles en otros procesos. Ahora bien, si los datos numéricos y de distribución son también empleados para establecer la especificidad histológica, podemos decir con cierta seguridad que la presencia más que ocasional de células con núcleos profundamente dentados o convolutos en un tejido dado, disponiéndose algunas en nidos y grupos, es sugestiva de MF o SS". La única excepción sería el linfoma linfocítico nodular mal diferenciado.

2.- CITOGENETICA: En 1971, CROSSEN y cols estudiaron con técnicas citogenéticas una paciente con SS. Observaron que las células anormales de la sangre, al igual que los linfocitos normales y a diferencia de los de la leucemia linfoide crónica, respondían perfectamente a la estimulación con fitohemaglutinina -PHA- sintetizando DNA y RNA y entrando en mitosis. Del estudio de los cariotipos, se vió que junto a una población celular normal, había dos anormales: una -predominante- con un núcleo de 76 cromosomas y un gran cromosoma marcador metacéntrico, y otra con un núcleo de 98-99 cromosomas y un gran cromosoma marcador submetacéntrico.

Las determinaciones citofotométricas del contenido de DNA de las células linfoides en interfase confirmó

la existencia de las tres poblaciones en parecidas proporciones, lo que confirmaba que las células anormales respondían a la PHA en igual proporción que las diploides normales.

Esto hablaba claramente en favor de una posible naturaleza linfocitaria de la célula de Sézary. Desde entonces han sido muy escasos los estudios citogenéticos publicados sobre la célula de Sézary, pues, como posteriormente veremos, no siempre responde tan brillantemente a los mitógenos. Hasta el momento actual, se ha publicado el estudio citogenético de 23 casos -CROSSEN y cols, I.971; LUTZNER y cols, I.973; BROUET y cols, I.973; DEWALD y cols, I.974; WHANG-PENG y cols, I.976-, cuyos resultados podemos resumir así: heteroploidia, marcadores múltiples y falta de formación de nódulos y clones -el caso princeps de CROSSEN y cols fue, por lo tanto, una excepción en varios aspectos-.

Simultáneamente, ERKMAN-BALIS y RAPPAPORT -I.974- estudiaron los fenómenos de mitosis en suspensiones celulares obtenidas a partir de biopsias frescas de piel, ganglios linfáticos, sangre y médula ósea de II pacientes con MF. En todas las muestras examinadas encontraron cariotipos anormales, con un número de cromosomas variando entre 44 y 50, es decir, como en la mayor parte de las células de Sézary. En 9 de los II casos hallaron entre uno y tres cromosomas marcadores. Las mitosis las obtuvieron directamente del tejido o del cultivo sin PHA. Sólo en tres casos -dos de sangre periférica y uno de ganglio linfático- estimularon con PHA no obteniendo respuesta.

Nos encontramos, pues, que en I.973 la célula de Sézary es considerada como una célula linfocitaria en base principalmente a su respuesta a la PHA -también la citoquímica refuerza esta hipótesis: MORAGAS y WOESNER, I.968-, y que el SS sería un tipo especial de leucemia linfoide crónica, de la que se diferenciaría en varios aspectos:

Síndrome de Sézary

Leucemia Linfoide Crónica

-Núcleo cerebriforme

-Núcleo redondeado o con
pequeñas escotaduras

-No infiltra médula
ósea

-Infiltra médula ósea

-Buena respuesta a PHA

-Mala respuesta a PHA

-Anomalías cromosómicas
constantes

-Anomalías cromosómicas
poco frecuentes

Estas diferencias van a ser confirmadas al aplicar a los linfocitos humanos la clasificación de los linfocitos del pollo y del ratón en Burso -B- y Timo -T- dependientes -WILSON y NOSSAL, I.971-. Las diferencias del cuadro se deberían al carácter B de los linfocitos de la leucemia linfoide crónica, y al carácter T de los del SS.

3.- INMUNOPATOLOGIA:

3.I.- Marcadores de membrana: En I.973 y I.974, tres grupos de investigadores confirmaron que las

.../...

propiedades de la membrana celular de la célula de Sézary eran similares a las de los linfocitos T -BROOME y cols, I.973; BROUET y cols, I.973; LUTZNER y cols, I.973; ZUCKER-FRANKLIN y cols, I.974; FLANDRIN y BROUET, I.974; EDELSON y cols, I.974 a; EDELSON y cols, I.974 b-. Previamente, en I.972, PREUD'HOMME y SELIGMAN habían notado la ausencia de inmunoglobulinas de superficie -IgS- en las células de Sézary de tres pacientes. Los autores referidos confirmaron esta ausencia en un total de 25 pacientes. En los 14 pacientes en que se determinaron, no se encontraron receptores de membrana para el C3 -rosetas EAC-. Además, habitualmente estaban disminuidos los linfocitos B en la sangre de estos pacientes. Por el contrario, el número de linfocitos formadores de rosetas espontáneamente -rosetas E-, se hallaba por lo general normal o aumentado, lo que relacionado con el elevado porcentaje de células anormales en los pacientes estudiados, llevaba a la conclusión de que la mayoría de las células de Sézary forman rosetas E con los hematíes de carnero como hacen los linfocitos timodependientes -EDELSON y cols, I.974 a; FLANDRIN y BROUET, I.974-. Esta deducción fue confirmada por ZUCKER-FRANKLIN y cols -I.974- al observar con microscopio electrónico la presencia de células de Sézary, de núcleo cerebriforme, en la mayoría de las rosetas E, mientras que no las había en ninguna de las rosetas EAC. Pero hacen notar estos autores, que no todas las células de Sézary formaban rosetas E. Según FLANDRIN y BROUET -I.974-, el porcentaje de células de Sézary que forman rosetas E varía entre el 20% y el 100% de unos pacientes a otros, y las rosetas son generalmente de

3 a 5 hematíes, número muy inferior al que estos autores observan con los linfocitos T normales en las mismas condiciones técnicas. En tres trabajos independientes, WYBRAN y FUEMBERG -I.973-, BRAYLAN y cols -I.975- y NORDQUIST y KINNEY -I.976-, publican un total de 7 casos en los que ninguna o casi ninguna de las abundantísimas células de Sézary forman rosetas E. Simultáneamente, se hallaba muy disminuido el número de linfocitos B portadores de IgS, de donde se deduce que todas, o la inmensa mayoría de las células de Sézary de estos pacientes, se comportaban como linfocitos nulos en cuanto a los marcadores de membrana citados. Al mismo tiempo, se ha ido comprobando la escasa reactividad de las células de Sézary ante los mitógenos que habitualmente estimulan la reduplicación del DNA en los linfocitos T.

Aunque, como ya referimos, CROSSEN y cols -I.971- se basaban en la buena respuesta de las células de Sézary a la PHA para establecer por primera vez su carácter linfocitario y estudiar sus anomalías cromosómicas, estos mismos autores llamaron la atención sobre la mala respuesta al "pokeweed mitogen" -PWM- y a varios antígenos ensayados en su paciente. En los cultivos mixtos de linfocitos, las células de la paciente reaccionaron muy poco, pero fueron capaces de estimular la transformación de los linfocitos de los donantes. BRAYLAN y cols -I.975- encontraron una respuesta mitógena claramente deficiente a la PHA, PWM, concavalin A y al suero antilinfocitario humano de conejo en 5 pacientes, con un elevado número de células de Sézary nulas en cuanto a los marcadores de membrana.

NORDQUIST y KINNEY -I.976- observaron en sus dos casos -ricos en células nulas-, una negatividad de las pruebas intradérmicas con diversos antígenos de recuerdo y la imposibilidad de sensibilizar al dinitroclorobenceno -DNCB-. LUTZNER y cols -I.975-, por otro lado, han observado una correlación entre la mala respuesta a los mitógenos y una depresión de la inmunidad celular, tanto "in vivo" -intradermorreacciones- como "in vitro".

La pérdida de marcadores de membrana en algunos casos de SS, podría interpretarse como el resultado de un proceso de desdiferenciación tumoral -léase transformación maligna- de las células de Sézary.

Algo similar sucede con los linfocitos B de la leucemia linfóide crónica y con los linfocitos T de la leucemia linfóide aguda -BRAYLAN y cols, I.975-. A veces -EDELSON y cols, I.974 a-, las células de Sézary pierden su capacidad para formar rosetas E, pero conservan el antígeno linfocitario tímico, marcador probablemente más específico y menos estudiado de los linfocitos T -SCHMITT y cols, I.976-.

LUTZNER y cols -I.975- han tratado de determinar si la defectuosa respuesta de la célula de Sézary a los mitógenos era secundaria a un defecto celular intrínseco o a un factor inhibidor, llegando a la conclusión -como en el caso de los marcadores de membrana-, de que se trata de cambios intrínsecos a la naturaleza neoplásica. Así observaron, que la célula de Sézary posee antígenos de superficie que dan origen a anti-sueros mitógenos para los linfocitos de personas normales, pero no para la propia célula de Sézary, que,

efectivamente, no respondería debido a un defecto intrínseco.

Pero el estudio de los marcadores de membrana, no sólo se ha llevado a cabo en las células de Sézary, sino también, en los infiltrados dérmicos, tanto en la MF como en el SS -EDELSON y cols, I.974 a; EDELSON y cols, I.974 b; TAN y cols, I.974; LUTZNER y cols, I.975; DING y cols, I.975; ESTRACH y cols, I.975; TAN y cols, I.975; BURG y BRAUN-FALCO, I.975; LEEUWEN y cols, I.975; ROBINOWITZ y cols, I.976-. Para ello, la técnica habitualmente empleada ha sido la de conseguir una suspensión celular a partir de la muestra biopsiada, bien por simple disgregación mecánica, bien ayudado por la acción enzimática de la collagenasa. Dos grupos de autores, han determinado la presencia de linfocitos B en cortes de criostato -EDELSON y cols, I.974 a; TAN y cols, I.974-.

Algunos de los autores citados -LUTZNER y cols, I.975; DING y cols, I.975- encuentran 91 a 100% de linfocitos T con ausencia casi total de linfocitos B y de histiocitos. Desgraciadamente, no refieren detalles clínicos ni histológicos de la lesión biopsiada. Los demás autores no obtienen cifras tan concluyentes y matizan más sus resultados. TAN y cols -I.975- encuentran entre 66 y 70% de linfocitos T tanto en premicosis como en placas infiltradas o tumores de MF o SS, mientras que los linfocitos B están ausentes o no superan el 5%. Suponen que el resto de las células corresponden a monocitos y macrófagos. Con técnicas similares, BURG y BRAUN-FALCO -I.975- hallan cifras de 46 linfocitos T y 13 linfocitos B en placas de SS,

mientras que en 7 tumores de MF encuentran 10 linfocitos T y 5 linfocitos B -en estos 7 tumores, el infiltrado predominante en el estudio histológico era de tipo histiomonocitario acompañado de algunos linfocitos y eosinófilos-.

LEEUVEN y cols -I.975- y ROBINOWITZ y cols -I.976- obtienen resultados intermedios entre los de TAN y cols y los de BURG y BRAUN-FALCO, tanto en placas como en tumores de MF. Controlan los resultados con microscopio electrónico y encuentran que más del 90% de 60 rosetas E. estaban formadas por células de Sézary; el resto serían linfocitos normales. En ocasiones, las células de Sézary no formaban rosetas. Con el método de las rosetas EAC, ambos grupos de autores comprueban que la mayoría se hallan formadas por histiocitos y nunca encuentran una célula de Sézary en el centro de una roseta EAC. En 4 ganglios linfáticos -3 de SS y uno de MF- y en un nódulo pulmonar específico, se encontró una proporción de linfocitos T y B equivalente a la de los infiltrados cutáneos de los pacientes correspondientes -LUTZNER y cols, I.975; LEEUVEN y cols, I.975-.

3.2.- Inmunidad celular y humoral:

A.- En el SS:

A.I.- Inmunidad celular: Ya hemos visto como el proceso de desdiferenciación tumoral maligna parece responsable de la gradual pérdida por la célula de Sézary de sus marcadores de membrana como linfocito T y, simultáneamente, de su capacidad de respuesta a los mitógenos, expresión "in vitro" de la respuesta inmunológica celular. También hemos visto la

negativización de las pruebas de inmunidad celular "in vivo" -intradermorreacciones y sensibilización a DNCB-. Según LUTZNER y cols -I.975-, existirían dos razones para esta depresión de la inmunidad celular: en primer lugar, la escasez de linfocitos T normales capaces de responder a antígenos extraños, y en segundo lugar, el aumento en el suero del factor inhibidor de la migración de macrófagos -MIF-, que disminuiría la movilización de los monocitos de la sangre periférica. Tanto YOSHIDA y cols -I.975- como UMBERT y cols -I.976-, han observado cantidades significativas de MIF en 7 SS, y según estudios en animales de YOSHIDA y COHEN -I.974-, la administración intravenosa de MIF deprime la capacidad del huésped para expresar la hipersensibilidad de tipo tardío.

A.2.- Inmunidad humoral: En el SS los niveles de inmunoglobulinas suelen encontrarse normales o aumentados. Los pacientes de LUTZNER y cols -I.975- muestran a menudo niveles elevados de IgE -no así los de WINKELMANN, I.974 b-. Existen indicios de que los linfocitos T podrían estimular la capacidad formadora de inmunoglobulinas de los linfocitos B -LUTZNER y cols, I.975-.

B.- En la MF: Así como en el SS todas estas alteraciones inmunológicas pueden ser, al menos en parte, explicadas por la presencia en la sangre periférica de un peculiar clono de linfocitos T, su ausencia en la MF clásica dificulta la interpretación de los hallazgos inmunológicos hasta hoy conocidos en estos pacientes.

B.I. - Inmunidad celular: En los diversos estudios sobre los marcadores de membrana de los

linfocitos de la sangre periférica en la MF -ESTRACH y cols, I.975; CARAPETO y cols, I.975; ZACHARIAE y cols, I.975; BRAYLAN y cols, I.975; MACKIE y cols, I.976; NORDQUIST y KINNEY, I.976; ROBINOWITZ y cols, I.976-, los resultados no son del todo concordantes, pero se observa en general una tendencia a la disminución de los linfocitos T con normalidad de los linfocitos B y consiguiente aumento de los linfocitos nulos. Pero, mientras que en los 22 casos de ZACHARIAE y cols -I.975- y en los 14 de MACKIE y cols -I.976-, esta tendencia se aprecia en un 50% de los casos independientemente de la fase de la enfermedad, NORDQUIST y KINNEY -I.976- observan en sus 13 pacientes que dicha alteración se produce principalmente en la fase tumoral.

LANGNER y cols -I.975- estudiaron el test de transformación linfoblástica -TTL- con PHA en 26 pacientes con MF encontrándolo normal en la premicosis -8 casos-, ligeramente disminuido en la fase infiltrativa -12 casos- y francamente disminuido en la fase tumoral -6 casos-. Observaron, además, que esta inhibición no es debida -como en el reticulosarcoma o en la enfermedad de Hodgkin- a un efecto inhibidor del plasma, sino que parece secundaria a una inmunodepresión del tejido neoplásico sobre el sistema linfático.

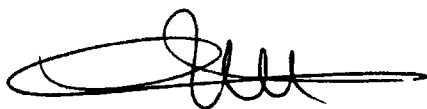
Los demás trabajos sobre el TTL en la MF -TAN y cols, I.974; GREIDING y cols, I.975; MACKIE y cols, I.976; ROBINOWITZ y cols, I.976- sólo concuerdan parcialmente con el de LANGNER y cols -I.975-. Podemos resumir sus resultados diciendo que en la premicosis y fase infiltrativa el TTL es normal, mientras que de un total de 14 casos en fase tumoral, sólo está disminuido en 4.

El resultado de las intradermoreacciones con los antígenos habituales -BLAYLOCK y cols, I.966; GREIDING y cols, I.975; UMBERT y cols, I.976; MACKIE y cols, I.976; NORDQUIST y KINNEY, I.976- no son concluyentes, pero, parece que en general, las positividades disminuirían con la progresión de la enfermedad.

Algo similar se puede decir de la capacidad de sensibilización al DNCB -KLEIN y HOLTERMANN, I.972; GREIDING y cols, I.975; NORDQUIST y KINNEY, I.976-. CLENDENNING y VAN SCOTT -I.965- sólo hallaron una mayor duración en el rechazo de homoinjertos en dos de 18 pacientes, ambos en fase tumoral avanzada. Autoinjertos de zona sana a zona enferma fueron rechazados.

UMBERT y cols -I.976- apreciaron actividad MIF en el suero de 8 de 10 pacientes en fase infiltrativa, en uno de 8 con premicosis y en ninguno de los dos con tumores. Al igual que en el SS, observaron en el 70% de los casos, una relación inversa entre la actividad MIF del suero y la hipersensibilidad cutánea de tipo tardío.

B.2.- Inmunidad humoral: TAN y cols -I.974- y MACKIE y cols -I.976- hallan una elevación de la cifra media de IgE en un total de 33 pacientes -26 de ellos en fase infiltrativa-, mientras que ZACHARIAE y cols -I.975 a- hallan valores elevados en 4 de 22 pacientes, pero la cifra media normal -se trata siempre de casos en los que se ha descartado una atopia-. CARAPETO y cols -I.975- encuentran en la sangre periférica de 7 pacientes con MF, un aumento significativo -aunque menor que en la atopia- del porcentaje de linfocitos B portadores de IgE.



- 35 -

GREIDING y cols -I.975- y ROBINOWITZ y cols -I.976- refieren aumento de IgA en pacientes con tumores.

Según LUTZNER y cols -I.975-, la producción de ambos tipos de inmunoglobulinas -IgE e IgA- depende especialmente de los linfocitos T.

Finalmente, TAN y cols -I.974- encuentran autoanticuerpos -al menos de una clase- en 13 de 19 casos de MF. En 10 de ellos existían anticuerpos antinucleares a título alto.

Se aprecia, por lo tanto, una similitud bastante notable en la situación inmunológica de los pacientes de MF y SS, consistente, en una tendencia a la depresión de la inmunidad celular, tanto "in vitro" como "in vivo", junto a una buena conservación, incluso estimulación, de la inmunidad humoral. En la MF, esta depresión se manifestaría principalmente en las fases avanzadas -de placas y, sobre todo, en la tumoral-, mientras que no se ha efectuado todavía un estudio sobre la relación entre inmunidad y pronóstico en el SS.

IV.- CONCEPTO ACTUAL Y PROBLEMAS PENDIENTES

Hemos ido viendo a lo largo de esta exposición que los principales problemas nosológicos planteados en torno a la MF son esencialmente cuatro:

A.- El SS, ¿es un cuadro independiente o tan sólo una expresión leucémica de la MF?

B.- ¿Existe una célula peculiar y patognomónica de la MF?... ¿Cuál es su morfología y naturaleza?

.../...

C.- ¿Es la MF un granuloma, un linfoma o un granuloma que posteriormente se transforma en linfoma?

D.- ¿Es la MF una entidad anatomoclínica independiente?

Analizaremos ahora, hasta qué punto y de qué forma estas preguntas han sido contestadas por las investigaciones ultraestructurales, citogenéticas e inmunológicas que hemos ido resumiendo, y por una serie de estudios anatomoclínicos a los que todavía no hemos hecho referencia. Veremos cuales son aún los problemas pendientes y las posibles perspectivas de solución.

I.- RELACIONES ENTRE LA MF Y EL SS. CONCEPTO UNITARIO: Tras los estudios ultraestructurales, citogenéticos e inmunológicos hasta aquí resumidos, no parecen existir dudas acerca de la identidad morfológica, embriológica y funcional de la célula micósica y de la célula de Sézary, lo cual viene a corroborar la tesis de CLENDENING y cols cuando en 1964 consideraron el SS como una variedad leucémica de la MF. Desde entonces, además de los datos citológicos reseñados, numerosas observaciones clínicas han venido a confirmar esta idea.

El hallazgo por CLENDENING de células de Sézary circulantes en algunos pacientes con un cuadro cutáneo típico de MF -es decir, placas y tumores sin eritrodermia-, ha sido confirmado con el microscopio electrónico: LUTZNER y cols (1971) hallaron algunas células de núcleo convoluto en la sangre periférica en 6 de 16 pacientes con MF, y ZUCKER-FRANKLIN y cols (1974) encontraron entre 0 y 30% de estas células en

8 casos de MF. Por otro lado, FLANDRIN y BROUET -I.974- refieren que en su serie de 25 pacientes con más de 40 células de Sézary por cada 100 células linfoides, 7 "no tenían eritrodermia sino infiltraciones tumorales localizadas".

SCHEIN y cols -I.976- han seguido de forma continua durante varios años a 12 pacientes con SS, efectuando autopsia a 7 de ellos, y, llegando a la conclusión, de que la única diferencia sustancial entre estos pacientes y los que presentan una MF clásica, es la presencia de una fase leucémica en los primeros. Su estructura histológica, citología, evolución natural y afectación visceral son indistinguibles, y, a lo largo de su evolución, casi todos estos pacientes mostraron transiciones entre los cuadros clínicos clásicos de ambos procesos.

El mismo concepto unitario es sustentado por BRAYLAND y cols -I.975-.

Solamente la escuela de la Clínica Mayo difiere de este concepto general. Ya nos referimos a las razones aducidas por TASWELL y WINKELMANN -I.961- basadas en la hipótesis previa de que la forma eritrodérmica de HALLOPEAU no era una MF. Posteriormente, WINKELMANN y LINMAN -I.973- y WINKELMANN -I.974- partiendo de la idea previa de que el SS es una enfermedad benigna -¡15 de sus 28 pacientes han muerto en un plazo de uno a 11 años!-, desautorizan a los pacientes de EDELSON y cols -I.974 a-, con VSG alta, esplenomegalia y afectación de la médula ósea, a los de FLEISCHMAJER y EISEMBERG -I.964-, y a los de LAPIERE y RENKIN -I.960-, porque mostraban diversos tipos de linfomas

-al igual que 4 de sus casos-. Finalmente, tras apreciar en uno de sus pacientes la conversión de una MF en un SS -WINKELMANN, I.974 b-, indican que, a pesar de todo, el cuadro histopatológico es diferente, más monomorfo y con menos exocitosis en el SS -HOLDAWAY y WINKELMANN, I.974-.

Nosotros, basados en la revisión de la literatura y en nuestra experiencia personal, suscribimos totalmente el concepto unitario de ambos procesos. La MF, en su forma clásica o de ALIBERT-BAZIN, puede mostrar, en un momento dado, una fase leucémica. La MF, en su forma eritrodérmica o de Hallopeau, y el SS serían indistinguibles cuando durante la evolución de la primera se registrase un componente leucémico.

Nuestra experiencia histológica coincide con la de HOLDAWAY y WINKELMANN -I.974- en el sentido de que el infiltrado dérmico del SS es, en general, más monomorfo y menos epidermotropo, pero ello no quita, para que puedan verse biopsias idénticas a las de una MF -y más teniendo en cuenta, que el infiltrado que hemos observado en las placas de MF, no es tan polimorfo como describen los manuales clásicos: LEVER, I.967-

Por otro lado, no tiene nada de particular que dos cuadros clínicos tan diferentes como las placas infiltradas de la forma clásica y una eritrodermia, tengan algún diferente matiz histológico.

2.- LA CELULA MICOSICA -O CELULA DE SEZARY-: Establecida pues, la casi indiscutible identidad entre la MF y el SS -siendo el segundo una variedad o fase

leucémica de la primera-, pasemos a discutir la situación actual del viejo problema de la célula micósica o célula de Sézary -términos que, como consecuencia de lo anteriormente referido, debemos considerar sinónimos-.

En principio, podemos definir la célula micósica como un linfocito T que al microscopio óptico destaca por su epidermotropismo y por su núcleo hiper-cromático, de tamaño variable y más o menos irregular, y que al microscopio electrónico aparece dentado o cerebriforme. El citoplasma es escaso y pobre en organelas.

Pero, tanto su morfología óptica como electrónica, plantean importantes problemas conceptuales y de diagnóstico diferencial.

En 1972, ORBANEJA y cols plantearon el problema de que la célula micósica, perfectamente visible y diferenciable al microscopio óptico en muchas biopsias cutáneas de MF, sólo puede demostrarse con dificultad en la fase premicótica y, a veces, puede ser difícil de hallar en placas infiltradas y tumores. Pero, en tales casos, el microscopio electrónico detectaba abundantes células con núcleo cerebriforme de pequeño tamaño -unas 10 micras de diámetro-, mientras que en los casos de células micósicas fácilmente demostrables al microscopio óptico, las células de núcleo cerebriforme observadas al microscopio electrónico, llegaban a alcanzar hasta 30 micras de diámetro. De todo lo expuesto, resultaría, que las pequeñas células micósicas, especialmente abundantes en placas de premicosis, en adenopatías aparentemente

inespecíficas y en algunos tumores en supuesta evolución hacia otros linfomas, serían prácticamente indistinguibles de linfocitos normales al microscopio óptico. A la misma conclusión llegaron LUTZNER y cols -I.973- y EDELSON y cols -I.974 b- con respecto a la célula de Sézary: esta podría ser de pequeño tamaño e indistinguible al microscopio óptico de un linfocito normal, por lo que sus casos de SS con eritrodermia, habían sido previamente diagnosticados de leucemia linfóide crónica con eritrodermia, aun cuando no existía ninguna o escasa infiltración de la médula ósea.

Así, la microscopía electrónica podría, en principio, clarificar perfectamente la extensión de la MF al convertir en específicas muchas biopsias aparentemente inespecíficas.

Pero, desgraciadamente y de forma simultánea, FLAXMAN y cols -I.971- demostraron la presencia de células ultraestructuralmente idénticas en los infiltrados de diversas dermatosis benignas no tumorales y en reacciones inflamatorias de tumores epiteliales. Posteriormente, en I.974, los mismos autores observaron células similares a las de Sézary en cultivos de piel de 25 personas normales, y en mucha mayor cantidad, en cultivos de placas de MF. Simultáneamente, ROSAS-URIBE y cols -I.974- hallaron de forma ocasional alguna célula "de configuración nuclear irregular... en 9 ganglios linfáticos reactivos y en 24 bazo histológicamente normales de pacientes sin enfermedad maligna alguna".

Esto haría perder el pretendido carácter patognomónico de tal morfología nuclear, pero, en lugar de

cerrar el problema, los hallazgos de FLAXMAN y cols -I.97I- y de ROSAS-URIBE y cols -I.974- suponían nuevos interrogantes sobre el mismo: ¿Qué significado funcional tienen los linfocitos de tan peculiar morfología?. Para FLAXMAN y cols -I.97I- cabrían dos posibilidades: 1º/ Que se trate de una célula premaligna sujeta a un estímulo carcinogénico -acaso un estímulo inmunológico- casi siempre reversible, y que sólo en muy contados casos desarrollase su carácter maligno en forma de una MF. 2º/ Que se trate de una célula linforreticular no maligna, con un especial papel funcional, cuya expresión morfológica sería un núcleo tortuoso que, al aumentar la interfase nucleocitoplasmática, facilitaría la transferencia de la información necesaria para una particular función de la célula. Las observaciones y experiencias posteriores han ido más bien encaminadas a probar esta segunda posibilidad, aun cuando, como veremos más adelante, puede existir una íntima relación entre la función inmunológica de esta célula y su posible estímulo carcinogénico.

En I.975, YEKLEY y cols observaron que un 5 a 10% de los linfocitos periféricos de cinco personas sanas, adquirían los caracteres morfológicos de la célula de Sézary -tanto al microscopio óptico como al electrónico- al estimularlos con PHA y PWM. Incluso, en un cultivo de 72 horas sin estimulación, podía identificarse alguna célula Sézary-afín aislada. Es decir, que células estructuralmente similares a las de Sézary pueden hallarse en pequeño número entre la población linfocitaria humana normal, y su número aumenta al estimular

con potentes mitógenos linfocitarios. Por lo tanto, las células Sézary-afín serían linfocitos estimulados.

En 1976, se han publicado dos curiosas observaciones que añaden nuevo interés al problema. LEEUWEN y cols -1976- estudiando los marcadores de membrana de las células del líquido sinovial de 4 pacientes con artritis reumatoide seropositiva, encontraron que al menos el 10% de las células formadoras de rosetas, observadas al microscopio electrónico, eran similares a las células de Sézary. NOGUCHI y ROBINOWITZ -1976- cultivando linfocitos normales a los que se había añadido el sobrenadante de un cultivo de linfoma de Burkitt conteniendo el virus Epstein-Barr, observaron que a los 14 días, más del 50% de las células eran ultraestructuralmente similares a las de Sézary, y, al igual que sucede con estas, unas formaban rosetas E y otras estaban desprovistas de marcadores de membrana. El intento de demostrar la presencia del virus Epstein-Barr en estas células no fue concluyente. Pero la transformación sólo se consiguió en uno de los 10 casos en que se intentó. Dado lo ocasional del hallazgo, los autores se resisten a extraer conclusiones.

De todas estas observaciones, se podría deducir la siguiente hipótesis: Existiría normalmente un clono muy reducido de linfocitos T con una función peculiar, para la cual, sería preciso un considerable aumento de la interfase nucleocitoplasmática. Ante un estímulo adecuado -mitógenos, antígenos, virus, etc.-, dicho clono proliferaría notablemente. Un estímulo crónico de ese tipo, podría originar alteraciones genéticas de estas células, dando lugar a un clono de células

malignas, y a su manifestación clínica como MF.

Con ello, entraríamos en el tercer problema de los anteriormente enumerados: el de la naturaleza -granulomatosa o tumoral- de la enfermedad.

3.- NATURALEZA Y PATOGENIA DE LA MF: La existencia de una fase premicótica, a veces de prolongada duración y difícilmente diferenciable clínica e histológicamente de una dermatosis inflamatoria, así como el curso agarrado y a menudo febril e intermitente de la fase tumoral, junto a una histología polimorfa, ha hecho que se haya dudado del verdadero carácter tumoral de la MF, y se haya pensado en una enfermedad inflamatoria granulomatosa, incluso de tipo infeccioso. La ulceración y sobreinfección de los tumores antes de la era antibiótica, explica en gran parte, el curso tormentoso y febril de la fase tumoral, así como parte de su polimorfismo histológico.

Hoy nadie discute que, en su fase tumoral al menos, la MF es un verdadero linfoma. Pero, ¿cuándo empieza a serlo?, ¿ya desde la premicosis?. EPSTEIN y cols -I.972- constataron en su amplia casuística, que un grupo de 35 pacientes que habían sido diagnosticados más precozmente, evolucionaban irremisiblemente hacia formas más graves de la enfermedad, si no morían por alguna causa intercurrente. Ahora bien, estos autores consideran como fecha del diagnóstico, aquella en que existe evidencia histológica firme de MF. Mas, ¿qué sucede cuando la clínica y la histología son dudosas?, ¿o cuando un paciente refiere un prurito "sine materia" durante varios años antes de la aparición de las

lesiones?, ¿o cuando un parapsoriasis de pequeñas placas, habitualmente considerado como benigno -HU y WINKELMANN, I.973-, se transforma en una MF?

Resumiendo: la MF, ¿es una neoplasia maligna desde el principio, o bien un cierto número de dermatosis benignas -eczema, psoriasis, parapsoriasis...- pueden, con mayor o menor frecuencia, sufrir un proceso de malignización ya irreversible?. En este último caso, ¿cuál es la causa y el mecanismo de esta transformación?

El hecho de que la inmunidad celular, al contrario de lo que sucede en la mayor parte de los linfomas, se halle durante mucho tiempo conservada en la MF, ha dado pie para que recientemente se hayan elaborado varias hipótesis acerca de un mecanismo inmunológico como desencadenante de la transformación maligna de la MF -TAN y cols, I.974; SCHUPPLI, I.976; ROWDEN y LEWIS, I.976-, partiendo de que una estimulación antigénica persistente puede producir un desbalance inmunológico que puede llegar hasta la autoinmunidad e, incluso, hasta la producción de tumores malignos -HOBBS, I.968-.

Pero, ¿cuál es el mecanismo inmunológico y cuál el antígeno o antígenos responsables?

ROWDEN y LEWIS -I.976-, basados en el frecuente comienzo en forma de dermatitis eczematosa de la MF y en su observación de que, al igual que en eczema alérgico de contacto, en la epidermis de las placas de MF se produce una peripoyesis o aposición de sus linfocitos anormales con las células de Langerhans, proponen una hipótesis patogénica a partir de las consideraciones

previas de SILBERBERG y cols -I.976- y de SHELLEY y JUHLIN -I.976-:

Los trabajos de estos últimos autores, hacen suponer la existencia en la epidermis de una red de células receptoras para los antígenos o haptenos que actúan por contacto. Se trataría -paralelamente al sistema reticuloendotelial- de un "sistema reticuloepitelial", encargado de eliminar los antígenos peligrosos puestos en contacto con el tegumento. Tal sistema, estaría formado por las células de Langerhans, a cuya superficie, se han visto adosados diversos haptenos. Pero, a veces, estas células en vez de eliminarlos, los transportan a los ganglios linfáticos donde se formarían clones de linfocitos específicamente sensibilizados para tales antígenos. Ante un nuevo contacto de esos antígenos con las células de Langerhans de la epidermis, los linfocitos sensibilizados se pondrían en contacto con las células de Langerhans portadoras del antígeno produciéndose linfokinas. Tanto la interacción entre ambas células, como las linfokinas segregadas por el linfocito, producirían cambios citotóxicos en la célula de Langerhans y en los queratinocitos.

En el caso de la MF, la acción persistente de uno o varios antígenos de contacto y/o un fallo de las células de Langerhans en su función eliminadora de antígenos, darían lugar a una estimulación antigénica continua, la cual, a la larga, originaría un trastorno de la regulación de la respuesta inmunológica. Una respuesta inmunológica excesiva motivaría una acumulación de linfocitos T en la piel con producción de linfokinas, entre ellas de MIF, lo que conduciría a un

aumento de histiocitos en el área de reacción, formándose así, el infiltrado básico de la MF.

Sería este mecanismo similar al observado en la esplenomegalia tropical, en que un pequeño número de individuos, crónicamente estimulados por el antígeno de la malaria, acaban desarrollando una leucemia.

SCHUPPLI -I.976- por su parte, supone que a este mecanismo inmunológico se sumaría la acción posterior de un virus oncógeno, tal como se imagina sucede en el linfoma de Burkitt, en que el virus Epstein-Barr sólo sería oncógeno en sujetos cuyo sistema inmunológico hubiese sido sobrecargado por una malaria crónica.

Se trata de teorías indudablemente sugestivas y que tienen la virtud de interrelacionar muchos de los conocimientos clínicos, histológicos, citológicos e inmunológicos que hasta hoy tenemos de la MF. Pero, como en toda teoría que comienza, quedan numerosos cabos sueltos e incluso, datos objetivos aparentemente contradictorios, como por ejemplo:

a.- No se conoce relación alguna entre el parapsoriasis en placas, frecuente forma de comienzo de la MF, con una alergia de contacto.

b.- La provocación de un eczema de contacto al DNCB, se ha utilizado como terapéutica de la MF, y es conocida la observación de que los pacientes que se sensibilizan a la mostaza nitrogenada, mejoran momentáneamente.

4.- RELACIONES DE LA MF CON OTROS LINFOMAS: Suponiendo pues, que la MF es una dermatitis inflamatoria benigna que en un momento dado se maligniza y transforma en un

linfoma, se plantearían dos cuestiones:

a.- Cuando se maligniza, ¿es un linfoma "sui generis" con total personalidad, o bien lo hace desarrollando otro tipo de linfoma conocido?.

b.- Si la MF es un linfoma "sui generis", ¿cuál es la célula maligna de las varias que se encuentran en sus infiltrados?.

Se refirió al principio, al describir la imagen histológica de los tumores y al analizar la casuística de CYR y cols -I.966-, que la MF puede persistir con su peculiar histología a lo largo de toda su evolución, o bien experimentar transformaciones hacia un reticulosarcoma, un linfosarcoma o una enfermedad de Hodgkin.

En I.976, ROBINOWITZ y cols estudian ultraestructural e inmunológicamente 5 tumores de MF, observan que los histiocitos "son tan frecuentes como las células Sézary-afín en la porción dérmica del tumor", y concluyen diciendo; "... fuimos incapaces de determinar si esta célula -Sézary-afín- es la célula maligna de los tumores de MF".

BURG y BRAUN-FALCO -I.975-, basados en un estudio citoenzimático e inmunocitológico de 6 placas infiltradas y 7 tumores, llegan a la conclusión de que mientras en las placas hay hasta un 50% de linfocitos T y un 10 a 20% de linfocitos B, "en la fase tumoral de la MF, la porción de pequeñas células redondas linfocitoides, se desvanece en favor de una proliferación de células reticulares atípicas".

Por el contrario, RAPPAPORT y THOMAS -I.974- y LONG y MIHM -I.974-, tras estudiar detenidamente un total de 47 autopsias de MF con afectación extracutánea,

llegan a la conclusión, para ellos indudable, de que la MF no sólo es una entidad clínica sino también anatomopatológica; es decir, justo lo contrario de lo que su ilustre predecesor SYMMERS dijera 42 años antes. LONG y MIHM no encontraron en ninguna de sus 15 autopsias, problemas de diagnóstico diferencial con una enfermedad de Hodgkin o con un linfoma maligno linfocítico o histiocítico. RAPPAPORT y THOMAS, sin embargo, observaron células de Sternberg en dos pacientes, y una imagen similar a un reticulosarcoma pleomórfico en 3 casos.

Parece por lo tanto indudable, que al menos en la mayor parte de los casos, la MF es un linfoma maligno con personalidad clínica y anatomopatológica, cuya célula maligna sería la célula micósica, es decir, un linfocito con una peculiar morfología que, al malignizarse, adquiriría un cierto pleomorfismo -célula micósica grande, mediana y pequeña: ORBANEJA y cols, I.972; LONG y MIHM, I.974; célula de Sézary grande y pequeña: LUTZNER y cols, I.973-, al mismo tiempo que iría perdiendo, por desdiferenciación tumoral, sus propiedades funcionales normales. Una prueba de su carácter maligno, la constituyen sus anomalías cromosómicas constantes.

Pero además, la identificación de la célula micósica -y/o célula de Sézary- como perteneciente a la población linfocitaria T, ha permitido incluir la MF -y/o SS- dentro del segundo grupo de las actuales clasificaciones inmunológicas de los linfomas, que separan por un lado los derivados de la población linfocitaria B y por otro los derivados de la población

linfocitaria T. Así, en la de LUKES y COLLINS:

Clasificación de los linfomas malignos
de LUKES y COLLINS -I.974-:

Células B:

- Linfocito pequeño
- Linfocito plasmocitoide
- Células centrofoliculares -folicular, difuso,
folicular y difuso, esclerótico-:
 - Pequeñas y hendidas
 - Grandes y hendidas
 - Pequeñas y no hendidas
 - Grandes y no hendidas

Sarcoma inmunoblástico de células B

Células T:

- Linfocito pequeño
- Linfocito convoluto
- Sarcoma inmunoblástico de células T
- Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary

Histiocítico

Células no determinadas

Los casos descritos de aparente transformación de la MF a linfosarcoma, no serían más que MF con un infiltrado especialmente monomorfo de células micóticas pequeñas o medianas. Los casos de aparente transformación a reticulosarcoma, podrían ser debidos, como implícitamente dejaron entender RAPPAPORT y THOMAS -I.974-, a un agrandamiento, aclaramiento nuclear, y

especial pleomorfismo, que a veces pueden adoptar las células micósicas grandes hasta simular una célula reticular. Esto no sería nada extraordinario, desde el momento que sabemos que muchos de los linfomas antes diagnosticados de histiocíticos, derivan, en realidad, de linfocitos B -LUKES y COLLINS, I.974-.

Según RAPPAPORT y THOMAS -I.974-, "la ocasional ocurrencia de células con caracteres nucleares indistinguibles de las de Sternberg... si se asocian con un número significativo de células plasmáticas y eosinófilos", nos explicaría por qué, en ocasiones, se hace un diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. La célula de Sternberg es necesaria para hacer este diagnóstico, pero, al igual que la célula micósica, no es patognomónica, y, como ella, puede observarse ocasionalmente en múltiples procesos benignos y malignos -STRUM y cols, I.970-.

Así pues, la independencia nosológica de la MF parece un hecho demostrado, cuyo estudio es posible que nos aclare y descubra nuevos aspectos de la biología linfocitaria.

Es extraordinario comprobar, como nuestra ignorancia en determinados aspectos básicos de la biología, nos impide interpretar adecuadamente lo que ven nuestros ojos. SYMMERS, en el artículo en que negó la existencia de la MF, hace una magistral descripción de sus tumores y de los del SS, incluidos los dos tipos celulares, grande y pequeño, de los mismos. Pero, un patólogo de I.932, no estaba preparado para comprender adecuadamente todo lo que veía. En esta revisión de los actuales conocimientos sobre la MF, hemos

procurado ser objetivos como lo fue SYMMERS, pero, una indudable insuficiencia de nuestros conocimientos básicos en muchos aspectos, hará sin duda, que muchas de nuestras conclusiones de hoy, también sean falsas en un futuro próximo.

V.- PRONOSTICO

El reconocimiento general de la MF como entidad anatomoclínica independiente, ha estimulado en los últimos años su estudio por numerosas ramas de la Medicina: Dermatología, Radiología, Hematología, Anatomía Patológica, Oncología, etc. Fruto de este enfoque multidisciplinario, han sido numerosos estudios de amplias series de pacientes que han arrojado abundante luz sobre la evolución natural y el pronóstico de la enfermedad -EPSTEIN y cols, 1.972; FUKS y cols, 1.973; RAPAPORT y THOMAS, 1.974; VARIAKOJIS y cols, 1.974; FUKS y cols, 1.974; LONG y MIHM, 1.974-.

Vamos a resumir en siete puntos las principales conclusiones que a tal respecto se desprenden de los referidos trabajos:

1º.- Existen numerosos datos anatomoclínicos a favor de que la MF tiene un origen cutáneo y de que durante un periodo variable, habitualmente de varios años, es una afección exclusivamente cutánea.

2º.- Vencida la barrera cutánea, se diseminaria a los ganglios linfáticos, pudiendo posteriormente -en breve lapso de tiempo-, afectar prácticamente a

cualquier víscera, pero con una marcada preferencia por bazo, pulmones, hígado, riñón y médula ósea, y, en segundo lugar, por lengua y epiglotis, páncreas, corazón y tiroides.

3º.- Cuando aparecen adenopatías palpables, hay gran probabilidad de que ya exista afectación visceral, por lo que la barrera para la diseminación estaría en la piel y no en los ganglios linfáticos.

4º.- Un paciente con MF que no reciba un tratamiento eficaz y que no muera por infección intercurrente, acabaría falleciendo por diseminación visceral de su enfermedad. Los pocos casos de extensión ganglionar y visceral que figuran en algunas estadísticas antiguas, como la de ALLEN, se explica por la frecuencia de muertes por infección intercurrente, que, todavía, supone la principal causa de muerte de estos pacientes.

5º.- La presencia de tumores, úlceras específicas o adenopatías palpables, es signo de mal pronóstico -un 50% de supervivencia al año de aparecer los tres síntomas simultáneamente-.

6º.- La presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia, indica muy mal pronóstico -supervivencia media de tres meses-.

7º.- Las adenopatías indican muy mal pronóstico, igual si son histológicamente específicas de MF como si muestran el cuadro reactivo de la linfopatía dermatológica -reticulosis lipomelánica-. Este dato, independientemente de los problemas patogénicos que plantea, es de gran interés práctico pues evita las falsas positividades de las linfografías, convirtiendo esta

exploración en una prometedora ayuda para conocer el grado de extensión de la MF.

VI.- TRATAMIENTO

EPSTEIN y cols, al revisar en 1972 todas las modalidades de tratamiento empleadas en sus 144 pacientes de MF a lo largo de 15 años, llegaron a la desesperanzadora conclusión de que aun cuando muchas drogas mejoran clínicamente a muchos pacientes, no existe evidencia de que alguna de ellas haya prolongado la vida de los mismos.

Debido a esto, hasta hace muy poco, se preconizaba un tratamiento conservador y sintomático -esteroides, antihistamínicos, fototerapia- con el fin de demorar todo lo posible unas terapéuticas que, como la radioterapia y los citostáticos, eran sólo consideradas como paliativas de las fases tumorales avanzadas -TRONNIER, 1971-.

Según LEVI y WIERNIK (1975), un progreso significativo en el tratamiento de la MF sólo será posible a partir de:

a.- Mejor conocimiento de la histopatología que resuelva problemas como la posibilidad y, en su caso, la frecuencia de transformación en otros linfomas, el verdadero significado de la linfopatía dermatológica, etc.

b.- Evaluación pretratamiento de la extensión del proceso, para lo cual ya no bastan los tres

estadios clásicos de la enfermedad que se consideran a nivel de la piel, sino que habrá que establecer en cada caso, mediante biopsias ganglionares y hepáticas, linfograffas, gammagraffas hepatoesplénicas, laparoscopias e incluso laparotomías, el auténtico grado de afectación ganglionar y visceral.

c.- Estudios controlados de las diversas modalidades terapéuticas y de sus posibles combinaciones.

Dada la relativa infrecuencia de la enfermedad, la obtención de resultados valorables sólo podrá conseguirse mediante grupos cooperativos de estudio como el que ya se ha constituido en USA.

En el momento actual, podemos decir que los estudios acerca de la anatomía patológica y de la evolución natural de la enfermedad, se hallan lo suficientemente adelantados, como para enfocar con una base científica el tratamiento de cada paciente.

Por un lado, sabemos que durante años la enfermedad se halla acantonada en la piel, y por otro lado, gracias a los trabajos de FUKS y de VAN SCOTT, podemos disponer de dos terapéuticas que, empleadas enérgicamente, están consiguiendo no sólo remisiones completas y duraderas, sino verdaderas curaciones en esta fase de la enfermedad.

FUKS y cols -I.973- sustituyeron la clásica radioterapia superficial de contacto por la radiación con electrones de alta energía, lo que suponía una serie de ventajas técnicas, entre ellas, la uniforme distribución y penetración de la radiación y la facilidad para radiar toda la superficie corporal. Desde

I.957 a I.971 radiaron un total de 132 pacientes, y de esta amplia experiencia han sacado la conclusión de que un tratamiento enérgico inicial -entre 2.000 y 3.000 rads en un sólo ciclo- puede curar la MF cuando es exclusivamente cutánea. Catorce de sus pacientes en esta circunstancia se encuentran libres de enfermedad habiendo transcurrido periodos de 3 a 14 años desde que fueron radiados.

VAN SCOTT y KALMANSON -I.973- han comprobado que la aplicación local -e intralesional en los tumores- a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida en agua, primero de forma diaria hasta la desaparición de las lesiones y luego de forma espaciada, mantuvo a 13 de sus 76 pacientes en remisión total después de más de dos años. Esta terapéutica de la MF, iniciada por SIPOS y JAKSO en I.956, es acaso la más empleada en la actualidad, pero tiene el inconveniente de que en la mitad de los casos se desarrolla, después de cierto tiempo, una dermatitis alérgica de contacto que impide su continuación -DAVID y PUISSANT, I.973-. Por ello, VAN SCOTT y KALMANSON efectúan con éxito una inducción previa de la tolerancia inmunológica mediante administración intravenosa de microdosis de mostaza. Nuestra experiencia con esta pauta terapéutica confirma plenamente la práctica de VAN SCOTT, habiendo observado entre 8 pacientes, un sólo caso de sensibilización en un paciente que previamente desarrolló una urticaria de contacto a la mostaza -SANCHEZ YUS y SUAREZ MARTIN, I.977-.

Pero, tanto FUKS y cols -I.973- como VAN SCOTT y

KALMANSON -I.973-, comprobaron que sus tratamientos locales eran menos efectivos precisamente en aquellos pacientes con afectación ganglionar o visceral. En tales casos, había que llegar con radiaciones o mediante quimioterapia a los órganos invadidos. La radioterapia interna de la MF se halla todavía en fase de ensayo -LEVI y WIERMIK, I.975-, mientras que la quimioterapia ha sido ampliamente empleada y con el escaso éxito que anteriormente comentábamos. Los fármacos con los que más frecuentemente se han conseguido remisiones completas han sido: ciclofosfamida, methotrexate, azarobina y bleomicina. VAN SCOTT y cols -I.975-, partiendo del efecto beneficioso de la mostaza nitrogenada en solución diluida a nivel local, ensayaron la administración intravenosa de dosis bajas de la misma sustancia en fases avanzadas de la enfermedad. El 78% de los pacientes mostraron una remisión clínica objetiva, y el 35% una remisión total tras uno o más ciclos. La respuesta fue más rápida en la MF clásica que en la forma eritrodérmica y SS. No se presentaron efectos colaterales significativos.

Lo llamativo del tratamiento con mostaza nitrogenada es que VAN SCOTT no cree que su acción sea primariamente letal sobre las células tumorales:

a.- No sólo no daña significativamente las células de la epidermis que atraviesa, sino que estimula la actividad melanogénica, lo que se traduce por una hiperpigmentación transitoria del paciente.

b.- Su toxicidad es nula en aplicación local y muy escasa por vía intravenosa -con las pautas de VAN SCOTT-.

Paralelamente, WINKELMANN y cols -I.974- han observado, tras ocho años de experiencia, que "los alquilantes a bajas dosis parecen ser el tratamiento de elección para los pacientes con SS" -sin afectación visceral-. Por el contrario, el empleo enérgico de la quimioterapia "produce más daño que la propia enfermedad". Por ello, estos autores emplean clorambucil a dosis de 2 a 6 mg diarios, siendo necesarios de 6 a 24 meses de tratamiento para conseguir la mejoría del paciente. La posible aparición de prurito y edema cutáneo, se controla con la aplicación tópica de esteroides o, si fuera preciso, con la administración de 20 mg diarios de prednisona -WINKELMANN, I.977-.

Entre los nuevos métodos de tratamiento en ensayo, debemos mencionar el empleo de "transfer factor" en un caso de MF con depresión de la inmunidad celular -ZACHARIAE y cols, I.976-, y el de globulina antilinfocitaria en dos pacientes con SS avanzado -BARRET y cols, I.976-. Recientemente, GILCHREST y cols -I.976- han publicado resultados prometedores sobre la aplicación de la PUVA-terapia del psoriasis -psoralenos + luz ultravioleta de larga longitud de onda- al tratamiento de la MF. Es posible que su efecto se realice a través de una modificación de la respuesta inmune -SCHUPPLI, I.976-.

EDELSON y cols -I.974 c- observaron en un paciente con SS, un curioso fenómeno que aprovecharon como método terapéutico. Comprobaron que cuando aumentaba la linfocitosis en sangre periférica, disminuía la infiltración cutánea y al contrario. Leucoforesis repetidas durante 35 días, se siguieron de una remisión

completa de las lesiones cutáneas. WINKELMANN
-I.977-, sin embargo, no observó tales modificaciones
en uno de sus pacientes.

VII.- RESUMEN

La MF es el primer linfoma que se describió -I.806-,
y el último que ha sido universalmente reconocido co-
mo tal -I.973 a I.974-.

La razón de este notable retraso ha sido la difi-
cultad en definir histológicamente el proceso, ya que
en sus fases iniciales puede mostrar una histología
inespecífica, y su diagnóstico basarse en una célula
poco llamativa y poco clara, mientras que en sus fa-
ses finales parece a menudo transformarse en otro ti-
po de linfoma.

A partir de I.967, las contribuciones de la micros-
copia electrónica, de la citogenética y, muy espe-
cialmente, la nueva clasificación inmunológica de los
linfomas, han dado a la MF la base citológica que le
faltaba.

En esta revisión, se hace en primer lugar un resu-
men del concepto y de la problemática de la MF en
I.967, a continuación se exponen las investigaciones
citológicas de estos diez últimos años, para, final-
mente, ver hasta que punto estas investigaciones han
contribuido a aclarar dichos problemas o a plantear
otros nuevos.

En I.967, los principales problemas nosológicos de

la MF eran cuatro:

A.- El SS, ¿es un cuadro independiente o tan sólo una fase leucémica de la MF?

B.- ¿Existe una célula peculiar y patognomónica de la MF?... ¿Cuál es su morfología y naturaleza?

C.- La MF, ¿es un granuloma, un linfoma, o un granuloma que se transforma en linfoma?

D.- La MF, ¿es una entidad anatomoclínica independiente o sólo una manifestación cutánea de diversos linfomas?

En 1977, la situación de estas cuestiones es la siguiente:

A.- La MF en su forma clásica o de ALIBERT-BAZIN, puede mostrar, en un momento dado, una fase leucémica. Esta fase, sería más frecuente en la forma eritrodérmica, que equivaldría al SS clásico. El SS sería, por lo tanto, una fase leucémica de la MF eritrodérmica, y la célula de Sézary sería un célula micótica que ha pasado a la sangre. Quedaría por determinar, con qué frecuencia, en qué momento, con qué intensidad y durante cuanto tiempo, presenta fases leucémicas cada forma clínica de MF.

B.- En principio, podemos definir la célula micótica como un linfocito T que con microscopio óptico destaca por su núcleo hipercromático, de tamaño variable y contorno irregular, y por su epidermotropismo, y que al microscopio electrónico nos muestra el carácter permanentemente dentado -cerebriforme- de su núcleo. Su citoplasma es escaso y pobre en organelos.

El problema actual reside en que células similares se han encontrado en diversas dermatosis benignas

inflamatorias, en cultivos de piel normal, en ganglios linfáticos normales o reactivos, en cultivos de linfocitos sin estimular o estimulados con mitógenos, en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y en cultivos de linfocitos estimulados con el sobrenadante de un cultivo de linfoma de Burkitt, rico en virus Epstein-Barr.

De todos estos datos surge la siguiente pregunta: ¿Deriva la célula micósica de un linfocito T reactivo o de un clono de linfocitos T normales con núcleo cerebriforme?.

C.- Existen indicios para pensar que la MF puede ser el resultado de una estimulación inmunológica persistente por un antígeno de contacto, que podría llegar a provocar en algunos casos un desbalance inmunológico con la consiguiente aparición de la proliferación maligna incontrolada de linfocitos T.

D.- La naturaleza linfocitaria de la célula micósica explicaría las aparentes transformaciones de la MF en linfomas de otro tipo.

Finalmente, diversos estudios anatomoclínicos han puesto de manifiesto que la MF tendría un origen exclusivamente cutáneo, y durante varios años sería una afección limitada a la piel. Vencida la barrera cutánea, la enfermedad se diseminaría a los ganglios linfáticos, y en breve lapso de tiempo podría afectar a las vísceras.

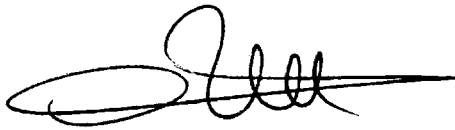
En la primera fase, por lo tanto, debe hacerse un tratamiento local intenso, bien con electrones de alta energía, bien con mostaza nitrogenada diluida. En la segunda fase, se han mostrado eficaces la mostaza

- 6I -

nitrogenada y el clorambucil por vía general, ambos en dosis inferiores a las habitualmente terapéuticas. ¿Cuál sería entonces su mecanismo de acción?. La terapéutica de la MF se halla en una prometedora fase de ensayo.

-MATERIAL Y METODOS-

.../...



- 62 -

I.- PACIENTES

Del archivo de historias clínicas y material de histoteca de la Iª Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de Madrid, se ha efectuado una revisión para determinar los pacientes de MF y SS asistidos en esta Cátedra durante un periodo de 15 años, de 1.963 a 1.978.

Se realizó una primera selección según los siguientes criterios:

1º.- Pacientes diagnosticados clínica y/o histológicamente de MF o SS.

2º.- Pacientes diagnosticados clínica y/o histológicamente de alguno de los procesos actualmente incluidos dentro de lo Síndromes Linfoproliferativos Malignos: Linfosarcoma, Reticulosarcoma, "Stem cell sarcoma", Enfermedad de Hodgkin, Reticulogranulomatosis, Leucemias, etc.

3º.- Pacientes diagnosticados clínica y/o histológicamente de alguna de las afecciones que pueden confundirse con los estadios I y II de la MF clásica: Liqueen simple crónico, algunos eczemas, etc.

4º.- Pacientes diagnosticados clínicamente de cualquier tipo de eritrodermia, con independencia del diagnóstico histopatológico.

Resultaron 36 pacientes en los que se pudo llegar al

diagnóstico de certeza de MF o SS, y con suficientes datos clínicos y exploraciones complementarias realizadas, para ser considerados -se incluyen los pacientes con los que el autor ha tenido oportunidad de mantener un contacto directo durante los últimos tres años-. Se excluyeron algunos pacientes, de los que se poseía información suficiente para establecer el diagnóstico de MF o SS, pero insatisfactoria para ser presentados aceptablemente.

II.- LABORATORIO

Para la aceptación de los pacientes, se exigieron unas determinaciones elementales de sangre -hematíes, hemoglobina, leucocitos, fórmula leucocitaria, VSG, glucemia y urea- y orina. Con frecuencia variable, y según parecía indicado, se han determinado: uricemia, lípidos plasmáticos, lipoproteínas, estudio de la coagulación, proteinograma, colemias, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, LDH, retención de bromosulfotaleína, calcemia, fósforo inorgánico, ionograma, reserva alcalina, aclaramiento de creatinina y medulograma esternal -30 punciones practicadas a 21 pacientes-.

En los últimos dos años, se han efectuado pruebas para valorar el estado inmunitario de los pacientes, comprendiendo: Inmunoglobulinas plasmáticas -IgE por radioinmunoanálisis-, complemento total -CH50- y fracción C'3, diversos anticuerpos circulantes, linfocitos B -por inmunofluorescencia- y T -por rosetas- en

sangre periférica, TTL frente a fitohemaglutinina -PHA-, intradermorreacciones con tuberculina, candidina, tricotitina y estreptoquinasa-estreptodornasa, y sensibilización a DNCB -según técnica de VAN SCOTT-. La última prueba, se ha valorado, según HUNZIKER y WINKELMANN, en:

- o: Ninguna reacción.
- +: Eritema moderado.
- ++: Eritema intenso con induración.
- +++ : Vesiculación.

Por último, en algunos pacientes, se han determinado los antígenos de histocompatibilidad -HLA-, mediante técnica de linfocitotoxicidad.

III.- RADIOLOGIA

Además de una placa sistemática de tórax, se han realizado radiografías simples de otras regiones, urografías, estudios radiológicos de aparato digestivo, etc., si estaban indicados.

Sólo en un paciente -caso nº 35-, se efectuó una linfografía, como medio diagnóstico del grado de extensión de la MF.

IV.- ANALISIS ISOTOPICOS

Se reducen a dos gammagrafías hepáticas, también

orientadas hacia un diagnóstico de extensión.

V.- ELECTROCARDIOGRAFIA

En un elevado número de casos, se realizaron registros electrocardiográficos.

VI.- HISTOPATOLOGIA

I.- CUTANEA: Se practicaron un total de 94 biopsias cutáneas; la mayor parte con bisturí, y algunas con punch -sobre todo de tumores-. Las muestras biópsicas fueron tecnificadas de forma habitual, mediante fijación en formol, deshidratación con alcohol, inclusión en parafina, y cortes de cinco micras con microtomo. Sistemáticamente, se tiñeron con hematoxilina-eosina y von Giesson. Se realizaron improntas de dos tumores, que, teñidas por los métodos de Papanicolau y Giemsa, permitieron una mejor apreciación de la citología.

2.- GANGLIONAR: Se extirparon cinco adenopatías -dos a un mismo paciente-, que fueron tecnificadas igual que las muestras biópsicas cutáneas.

3.- HEPATICA: Previa gammagrafía, en un caso -nº 35-, se practicó punción hepática a ciegas, en orden a precisar el diagnóstico de extensión.

4.- CITOLOGIA DE ESPUTO: En un paciente -caso n° I2- con afectación pulmonar por la MF, se realizaron cinco extensiones de esputo, a intervalos variables, para determinar la presencia de células micósicas. Se tiñeron con los métodos de Papanicolau y Giemsa.

5.- NECROPSIAS: Practicada a tres pacientes -casos n° I6, 2I y 26-, proporcionaron una mejor información sobre la extensión de la enfermedad y características histopatológicas de sus localizaciones viscerales.

VII.- MICROSCOPIA ELECTRONICA

En algunos casos, se tomaron muestras para microscopía electrónica. Fueron fijadas por inmersión en una solución de glutaraldeído al 2'5% en buffer de Myllynig, a 4° C y pH 7'2, postfijadas en ácido ósmico al 1'5% durante 60 minutos, estabilizadas en acetato de uranilo, deshidratadas en acetonas ascendentes, incluidas en resinas Epoxi, cortadas en un ultramicrotomo LKB, contrastadas con plomo y observadas en un microscopio electrónico de transmisión Zeiss, modelo EM-10-B, trabajando a 60 Kv de potencial de aceleración.

VIII.- TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas indicadas en los pacientes de MF y SS, durante los quince años que comprende esta revisión, pueden agruparse en dos grandes órdenes:

I.- FARMACOLOGICO TRADICIONAL: Antihistamínicos. Antisépticos y antibióticos para combatir las infecciones sobreañadidas. Diversos corticoides -prednisona, metilprednisolona, betametasona, etc.- en aplicación tópica y por vía general. Numerosos citostáticos: agentes alquilantes como mostazas nitrogenadas, clorambucil y ciclofosfamida; antimetabolitos como azatioprina -análogo de las purinas-, methotrexate -antagonista del ácido fólico- y fluorouracilo -análogo de la pirimidina-; y otros agentes como trietilene-tiofosforamida -Thiotepa-, vincristina y procarbazina. En ocasiones, se efectuó aplicación tópica de citostáticos a las lesiones, y, también, se inyectaron intratumoralmente. En dos pacientes -casos n° 13 y 25-, se ensayó la inmunoterapia inespecífica por aplicación de DNCB a las placas infiltradas.

2.- RADIOTERAPIA: Indicada fundamentalmente en pacientes con tumores. Se realizó radioterapia superficial con rayos X -Siemens Dermopán: 25 mA; 10 Kv con filtro propio del tubo, 29 Kv con filtro de Al de 0'3 mm, 43 Kv con filtro de Al de 0'6 mm y 50 Kv con filtro de Al de 1 mm; D. F. P. de 15 y 30 cm-. La dosis total por campo fue de 300 a 3.500 rads, en fracciones de 50 a 500 rads, administradas a intervalos de

2 a 7 días. Casi todos los tumores fueron radiados en un sólo campo.

Un paciente -caso nº 4-, fue remitido a la Clínica Puerta de Hierro para Radiación Corporal Total, que se practicó dividiendo la superficie cutánea en 68 campos de 150 a 225 cm² cada uno, la mitad en el plano anterior y la mitad en el posterior. En cada campo, se administraron 400 rads, radiándose uno o dos campos diarios, cuatro a seis veces por semana -125 Kv, 2 mm de Al, D. F. P. 40 cm, C. H. R. de 4 mm de Al-.

En otro paciente -caso nº 33-, se radiaron algunos tumores con electrones acelerados -Betatrón-.

3.- SEGUN METODO DE VAN SCOTT: Hace dos años, establecimos un protocolo de tratamiento, en un intento de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes de MF y SS, cuya evolución no parecía influenciarse sensiblemente por las medidas anteriores. Se inspiró en las pautas preconizadas por VAN SCOTT, cuyos buenos resultados, comenzaban a ser confirmados por otros autores.

Se consideran seis estadios -Tabla I-. Consiste, según el estadio en que la enfermedad se halle, en:

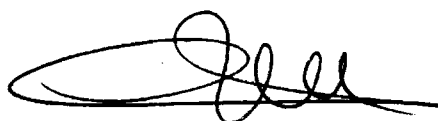
Estadios I y II:

a.- Inducción de la tolerancia inmunológica a la mostaza nitrogenada -MUSTARGEN: Merck Sharp & Dohme-, mediante la administración intravenosa semanal de 200 microgramos de esta droga, diluidos en 0'5 ml de suero salino fisiológico, hasta un total de cinco inyecciones.

TABLA I

<u>Estadíos</u>	<u>Histología</u>	<u>Clínica</u>	<u>Ganglios</u>	<u>Lesiones viscerales</u> <u>-SS-</u>
0:	-	Nada o hiperpigmentación	-	-
I:	Compatible con MF	Placas eritematosas o eritrodermia	-	-
II:	MF	Placas induradas o pápulas con o sin eritrodermia	-	-
III:	MF	Tumores con o sin pápulas, placas o eritrodermia	-	-
IV:	MF	Placas, pápulas o tumores, con o sin eritrodermia	+	-
V:	MF	Cualquiera de los anteriores	+	+

Estadíos de la MF -VAN SCOTT-



- 70 -

b.- Coincidiendo con la cuarta inyección, se inician aplicaciones tópicas diarias, por toda la superficie cutánea, de 10 mgrs de mostaza, diluidos en 60 ml de agua. Posteriormente, las aplicaciones se van efectuando con menor frecuencia, para, remitido el cuadro, pasar a una aplicación periódica de mantenimiento, que impida el desarrollo de nuevas lesiones -la frecuencia dependerá de la evolución de cada paciente-.

Estadio III:

Como en los estadios I y II, y, además, inyecciones intratumorales de la siguiente solución: 100 microgramos de mostaza -0'1 ml de un vial- + 1 ml de acetónido de triamcinolona al 2% -para disminuir la inflamación por la mostaza- + 1 ml de lidocaína al 1% -para aliviar el dolor provocado por la inyección-. En cada tumor, se realizan un cierto número de inyecciones de 0'1 ml de esta solución, debiendo guardar una distancia de 1 cm. El número de inyecciones depende del tamaño del tumor, no debiéndose superar un volumen total de 2 ml por ciclo. Una o dos veces por semana se repiten. El número de ciclos depende de la evolución del tumor -generalmente se aplanan en dos o tres semanas-.

Estadios IV y V:

Cuando existen localizaciones ganglionares y/o extracutáneas, se efectúan, junto a lo ya expuesto, ciclos intravenosos de mostaza en infusión lenta, a razón de 0'4 mgrs por kilogramo de peso corporal y día durante diez días -no debiéndose pasar de 3 mgrs diarios, ni de 42 mgrs por ciclo-. El número de ciclos depende de la evolución.

En vez de mostaza, a una paciente -caso nº 27- con un SS, se administró, siguiendo las indicaciones de WINKELMANN, clorambucil -LEUKERAN-, a dosis bajas.

En otra paciente -caso nº 33- con una MF en estadio IV, se radiaron algunos tumores con Betatrón.

Aunque las dosis de citostáticos que figuran en este protocolo, pueden considerarse infratóxicas, periódicamente se controló a los pacientes, por el posible desarrollo de otros linfomas o aparición de tumores cutáneos, fundamentalmente epitelomas.

-CASUISTICA-

CASO Nº I

L. M. P. -Hª nº I69-, hembra de 42 años, casada, de profesión sus labores, natural y vecina de Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 19 de octubre de 1.963 hasta el 17 de noviembre de 1.963.

Antecedentes Familiares: Sin interés.

Antecedentes Personales: Tiroidectomizada hacía 9 años, sin precisar la causa. Sus cuatro hijos nacieron de embarazos normales. No abortos.

Historia Clínica: Tres años antes de su ingreso, le aparecieron en ambos muslos, unas lesiones eritemato-escamosas, pruriginosas, que lenta y progresivamente se fueron generalizando sin que en momento alguno remitiesen espontáneamente o por los numerosos tratamientos que le fueron indicados.

Exploración: A su ingreso presentaba distribuidas por toda la superficie cutánea, unas placas eritemato-escamosas, de límites difusos, dimensiones variables y poco o nada sobreelevadas. En cuero cabelludo, sólo se apreciaba ligera descamación. En plantas, discreta hiperqueratosis. No se palparon adenopatías ni organomegalias.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 4.400.000; Hemoglobina 15 gr%.

Leucocitos 9.000: P-69, C-4, L-19, E-2 y M-6.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia -nº 5.II7- de placa en plano anterior del muslo izquierdo:

Epidermis: Areas de paraqueratosis. Exocitosis salpicada, no muy intensa, de células micóticas pequeñas.

Dermis: Infiltrado en banda discontinua, en estrecho contacto con la epidermis. En dermis media, infiltrados perivasculares. No se observaron imágenes foliculares. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos plasmocitos y, sobre todo, células micóticas pequeñas.

Tratamiento: Aplicación tópica de una crema de acetónido de fluocinolona al 0'025%. Prednisona, 15 mg diarios por vía oral, indicándosele continuar con 10 mg al ser dada de alta.

Evolución: Mejoría con el tratamiento anterior.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Con frecuencia, la MF comienza, como en esta paciente, con lesiones eritematodescamativas, pruriginosas, cada vez más numerosas y con tendencia a hacerse persistentes. Transcurridos tres años desde el inicio del cuadro, acudió a nuestro servicio, donde se realizó una biopsia cutánea que, a nuestro juicio, permite junto a la clínica, el diagnóstico de MF. Los corticoides, en aplicación tópica y por vía general, mejoraron a la paciente, pero desconocemos la evolución posterior.

CASO N° 2

F. S. J. D. -Hª n° 533-, hembra de 65 años, casada, de profesión sus labores, natural de El Campillo -Valladolid-, y con domicilio en Santander.

Ingresada en nuestro servicio desde el 5 de octubre de I.965 hasta el 14 de febrero de I.966, desde el 6 de junio de I.967 hasta el 25 de agosto de I.967, y desde el 25 de enero de I.968 hasta el 15 de marzo de I.968.

Antecedentes Familiares: Cuatro hermanos vivían sanos. Diez hijos: Ocho vivían sanos, uno falleció de nefritis, y otro de cardiopatía no especificada.

Antecedentes Personales: Padecía diabetes mellitus.

Historia Clínica: Nueve años antes de su ingreso, le aparecieron en extremidades superiores, unas lesiones eritematosas, moderadamente pruriginosas. Tres años más tarde, se desarrollaron lesiones similares en toda la extensión de las extremidades inferiores, posteriormente en tronco, y, por último, en la cara y cuero cabelludo, donde comenzó a perder pelo. Sobre estas lesiones, y también en piel previamente sana, crecieron formaciones tumorales. Con la generalización del proceso, el prurito se hizo muy intenso. Durante los dos últimos años, fue tratada con diversas cremas y pomadas, sin mejorar las lesiones ni el prurito de forma apreciable.

Exploración: A su ingreso, presentaba por toda la superficie cutánea, unas placas eritematosas, confluentes en muchos puntos, infiltradas, algunas erosionadas y cubiertas por costras, pero, la mayoría,

mostraban en su superficie una descamación blanquecina. Aunque estas lesiones no eran de gran tamaño, su elevado número y confluencia, hacían que cubriesen gran parte del tegumento cutáneo. En muchas zonas, la infiltración era tan marcada, que se constituían verdaderos tumores redondeados de 1 a 3 cm de dimensiones. El cuero cabelludo, aparecía infiltrado y con erosiones, existiendo una alopecia prácticamente completa -fig 30-. También alopecia de cejas e infiltración de la cara, recordando la facies leonina de la lepra lepromatosa -fig 29-. Hiperqueratosis plantar. No adenopatías ni organomegalias.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 4.360.000; Hemoglobina 12 gr%.

Leucocitos 9.000: P-60, C-3, L-30, E-4 y M-3.

Plaquetas 220.000.

VSG 16 a la primera hora.

Glucemia 147 mg%. Urea 59 mg%.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales, salvo glucosuria de 2 gr/24 horas.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G.: Falta de fuerza septales; complejo empastado; bloqueo de primer grado de rama izquierda; sístoles prematuras nodales.

Biopsia -nº 5.871- de placa en plano anterior del muslo izquierdo:

Epidermis: Psoriasiforme. Algunos microabcesos de Pautrier de células micóticas de mediano tamaño.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, que contactaba estrechamente con la epidermis. Profundamente, y sobre todo en dermis media, se observaban algunos

infiltrados perivasculares. No se diferenciaron folículos. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos normales, histiocitos y, fundamentalmente, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Tratamiento: Se inició con podofilino por vía parenteral; continuándose con 4-amino-NIO-metil-pteroilglutámico -METHOTREXATE-, 7'5 mgr diarios orales, y prednisona, 45 mgr diarios orales, disminuyéndose las dosis progresivamente. Se indicó un régimen dietético propio al estado diabético. Los citostáticos determinaron una anemia de 2.690.000 hematíes y 8'22 gr% de hemoglobina, leucopenia de 300 y trombopenia de 70.000, que obligaron a suspenderlos y práctica de transfusiones.

Evolución: Se produjo una mejoría de las lesiones cutáneas y del prurito. Recuperada, la paciente fue dada de alta en febrero de 1.966, a los cuatro meses de su ingreso.

Controles posteriores: Reingresó en otras dos ocasiones, junio de 1.967 y enero de 1.968; en ambas con prurito intenso y agravación de las lesiones. Fue tratada con ciclofosfamida -GENOXAL- y prednisona por vía general. En el último ingreso, de nuevo los citostáticos debieron ser suspendidos por afectación del cuadro hamático. Se radió un tumor localizado en región temporal derecha: D. T. de 400 rads, en dos sesiones de 200 rads con una semana de intervalo -Kv 43, D. F. P. 15 cm-. Se realizó una segunda biopsia cutánea:

Biopsia -nº 6.712- de placa en región escapular derecha:

Epidermis: Areas de paraqueratosis. Acantosis. Aisladas células micóticas en exocitosis, pero

sorprendiéndose un microabceso de Pautrier en un punto -fig 3I-.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, pero sin contactar con la epidermis. En el resto de la dermis y en la parte superior de la hipodermis, densos infiltrados dispuestos en torno a los vasos y ovillos sudoríparos, que llegaban a constituir nódulos. No se diferenciaron folículos. Citología: Constituían los infiltrados, escasos linfocitos, algunas células plasmáticas, bastantes histiocitos y numerosas células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño.

En marzo de 1.968, entró en insuficiencia hepática con descompensación hidrópica, postración y aparición de úlceras de decúbito, falleciendo en este estado. No se efectuó necropsia.

Comentario: Cuando la paciente ingresó por primera vez en nuestro servicio, la enfermedad tenía una evolución de nueve años, y se manifestaba por placas eritematoescamosas infiltradas, algunas de carácter tumoral, tumores, alopecia del cuero cabelludo por infiltración específica del mismo e hiperqueratosis plantar. Se trataba, por lo tanto, de una forma de ALIBERT en estadio III. No se registró alteración analítica alguna. Los trastornos de conducción del E. C. G., parece pudieran estar relacionados con la edad de la paciente, aunque es imposible descartar una infiltración del miocardio. La histología es muy significativa en cuanto a la disposición y citología de los infiltrados. En la segunda biopsia cutánea -nº 6.712-, correspondiente a una placa muy infiltrada, la existencia de proliferaciones nodulares dermohipodérmicas de células

micóticas, indica la evolución hacia una placa tumoral. Durante los tres años en que la paciente fue controlada con esteroides y citostáticos, sólo se obtuvieron mejorías parciales; además, ocasionaron depresiones medulares y quizás la hepatopatía que motivó el fallecimiento de la paciente.

CASO Nº 3

F. C. H. -Hª nº 603-, hembra de 34 años, casada, de profesión sus labores, natural y vecina de Azuqueca de Henares -Guadalajara-.

Ingresada en nuestro servicio desde el II de marzo de I.966 hasta el 28 de abril de I.966.

Antecedentes Familiares: Sin interés.

Antecedentes Personales: Sin interés.

Historia Clínica: Dieciseis meses antes de su ingreso, le aparecieron unas lesiones eritematosas, primero en la piel del abdomen y, posteriormente, formando grandes placas, por toda la superficie cutánea, incluso en la cabeza, donde ocasionaron una pérdida progresiva del cabello, hasta la alopecia completa. En su evolución, algunas lesiones se erosionaron dando secreciones serohemáticas. Este cuadro se acompañaba de prurito. Fue ingresada en el Hospital de San Juan de Dios, indicándosele diversos tratamientos no referidos, con los que experimentó una gran mejoría. Ya dada de alta, empeoraron de nuevo las lesiones cutáneas, perdiendo peso y siendo ingresada en nuestro servicio.

Exploración: Presentaba en hueso poplíteo derecho y regiones glúteas, unas placas erosionadas, exudativas o cubiertas de formaciones costrosas, de contornos bien delimitados. En el resto de la superficie cutánea, existían otras placas, eritematosas, infiltradas, en número elevado, que alternaban con zonas de piel seca y áspera al tacto. Los pliegues cutáneos aparecían muy marcados. En cuero cabelludo, se apreciaba una alopecia de predominio frontoparietotemporal anterior. Se palpaban varias adenopatías inguinales. No organomegalias.

Exploraciones complementarias:

Hemáties 4.120.000; Hemoglobina 11'9 gr%.

Leucocitos 5.000: P-65, C-2, L-33. Plaquetas 180.000.

VSG 8 a la primera hora.

Glucemia y urea normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Biopsia -nº 6.060- de placa en región glútea derecha:

Epidermis: Irregularmente acantósica, con papilomatosis y focos de paraqueratosis. Muy discreta exocitosis salpicada de células micósicas pequeñas.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, de intensidad media, que contactaba con la epidermis. En el resto de la dermis, ligera infiltración difusa, aunque reforzada en torno a vasos y anejos. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No se observó mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, escasos linfocitos, moderado número de histiocitos, bastantes eosinófilos, aislados plasmocitos y

polimorfonucleares, y numerosas células micóticas de pequeño y mediano tamaño.

Biopsia -nº 6.203- de placa en región nasogeniana derecha -fig I-:

Epidermis: Atrófica y con algunas zonas de paraqueratosis. Microabcesos de Pautrier de células micóticas de mediano y gran tamaño -fig 2-.

Dermis: Denso infiltrado que en algunas áreas formaba una banda, extendiéndose por dermis superficial y media, y contactando con la epidermis. En otras era menos intenso. Exocitosis folicular en microabcesos similares a los epidérmicos. No se apreció mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, escasos histiocitos y, lo más destacable, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño, sobre todo de mediano tamaño.

Tratamiento: Antisépticos tópicos -sulfato de cobre al 1/1.000, baños de permanganato potásico al 1/20.000- y ciclofosfamida -GENOXAL- 200 mgr diarios por vía oral.

Evolución: No experimentó mejoría destacable. A las siete semanas de su ingreso, fue dada de alta sin que se conozca su evolución posterior.

Comentario: Paciente con placas eritematoescamosas generalizadas, áreas alopecicas en cuero cabelludo y adenopatías palpables. La histología de una placa en región nasogeniana derecha, mostró la presencia de microabcesos de Darier-Pautrier en epidermis y en los folículos pilosebáceos. No se biopsiaron las adenopatías. La administración de 200 mgr diarios de ciclofosfamida, no mejoró sensiblemente a la paciente.

CASO Nº 4

I. D. F. -H* nº 625-, varón de 37 años, casado, que había trabajado como agricultor, pintor de barcos y camarero, natural de Santander y con domicilio en Alicante.

Ingresado en nuestro servicio desde el 23 de abril de 1.966 hasta el 15 de octubre de 1.966.

Antecedentes Familiares: Padre falleció por perforación de ulcus gastroduodenal. Madre falleció de neoplasia genital no especificada. Una hija y esposa vivían sanas.

Antecedentes Personales: Hepatitis a los 26 años.

Historia Clínica: En junio de 1.963, tres años antes de su ingreso, le apareció en el plano anteroexterno del antebrazo izquierdo, una lesión eritematoescamosa, redondeada, de unos 3 cm de diámetro. Un año más tarde, nuevas lesiones de características similares fueron interesando la cara, tórax, abdomen, extremidades inferiores y resto de las superiores, con lo que el proceso se generalizó. Nunca se acompañó de prurito. Se le indicó un tratamiento con corticoides, que fue suspendido al presentar, poco antes de su ingreso, una gastroenteritis.

Exploración: Presentaba por toda la superficie cutánea, unas placas eritematoparduzcas, hiperpigmentadas, con fina descamación nacarada, redondeadas, de 1 a 4 cm de dimensiones, a veces confluentes. En la espalda, estas lesiones llegaban a ser tan numerosas, que ocupaban casi toda su superficie salvo pequeñas áreas entremezcladas de piel clínicamente sana. Marcada

infiltración de las lesiones -fig 3-. Alopecia fronto-parietal, pérdida de casi todas las pestañas, cejas conservadas, y escaso vello axilar y genital. Adenopatías rodaderas y de pequeño tamaño en axilas e ingles. Exploración cardiopulmonar y abdominal normal.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.200.000; Hemoglobina 12'7 gr%.

Leucocitos 6.000: P-50, C-2, L-45, E-I y M-2.

Plaquetas 160.000.

VSG 7 a la primera hora.

Glucemia y urea normales.

Proteínas totales 5'6 gr%: Albúmina 3, alfaI 0'4, alfa2 0'55, beta 0'81 y gammaglobulinas 0'84.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Medulograma esternal sin alteraciones significativas.

Biopsia -nº 6.108- de placa en brazo derecho:

Epidermis: Paraqueratosis y discreta acantosis. Exocitosis salpicada de células micósicas, aunque también se agrupan en minúsculos microabcesos -fig 4-.

Dermis: Infiltrado en banda superficial contactando con la epidermis, e infiltrados perivasculares y perianexiales en el resto de la dermis. Exocitosis salpicada folicular de células micósicas. No mucinosis folicular. Focos de hemorragia y presencia de siderófagos. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos, bastantes histiocitos y numerosas células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Biopsia -nº 6.229- de placa en brazo derecho: Los hallazgos de este estudio histológico resultaron esencialmente similares a los de la biopsia anterior,

únicamente destacaban focos hemorrágicos aún más intensos y algún polimorfonuclear en los infiltrados.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000. Corticoides en aplicación tópica: cremas de acetónido de fluocinolona al 0'025% y de fluocortolona al 0'5%. Corticoides por vía general: 45 mgr diarios de prednisona y, posteriormente, 20 mgr diarios de metil-prednisolona. Citostáticos: trietilentiofosforamida -ONCOTIOTEPA-, 10 mgr intravenosos diarios, y, posteriormente, 4-amino-NIO-metil-pteroilglutámico -METHOTREXATE- 100 mgr diarios por vía oral y p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN- 100 mgr diarios por vía oral.

Evolución: Con este tratamiento no experimentó mejoría destacable. Los citostáticos ocasionaron una depresión de las tres series -hematíes 3.200.000, leucocitos 2.400 y plaquetas 65.000-, que motivaron su suspensión y práctica de transfusiones.

Fue trasladado a la Clínica Puerta de Hierro para radioterapia. En este centro se realizó una linfografía pédica bilateral, observándose imágenes de degeneración esclerolipomatosa e hiperplasia reticular en cadenas lumboaórticas superiores. Una biopsia cutánea fue calificada de MF y una ganglionar de reticulosis lipomelánica. Se practicó una radioterapia corporal total en 68 campos, la mitad anteriores y la mitad posteriores, de 150 a 225 cm² cada uno. En cada campo se administraron 400 rads, tratándose uno o dos campos diarios, cuatro a seis veces por semana.

Dado de alta el 16 de enero de 1.967, había mejorado notablemente: la piel estaba menos infiltrada, más

elástica, menos eritematosa, y la descamación sólo persistía de forma discreta en algunas zonas.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Las numerosas placas infiltradas de este paciente, mostraron un carácter bastante típico de MF: el dejar intercaladas pequeñas áreas de piel sana. El examen histopatológico de una adenopatía -que no pudo ser revisado por nosotros-, únicamente informó sobre la existencia de una reticulosis lipomelánica. Los esteroides y citostáticos resultaron ineficaces. No así, la radiación corporal total, que, actualmente, en aquellos casos donde pueda estar indicada, se tiende a preconizar con mayor frecuencia.

CASO Nº 5

A. G. F. -Hª nº 725-, varón de 56 años, casado, de profesión carpintero, natural y vecino de Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 18 de octubre de 1.966 hasta el 14 de enero de 1.967, desde el 4 de agosto de 1.969 hasta el 2 de septiembre de 1.969, desde el 7 de octubre de 1.969 hasta el 19 de diciembre de 1.969 y desde el 10 de enero de 1.970 hasta el 20 de abril de 1.970.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores habían fallecido sin que conociese la causa. Un hermano vivía sano.

Antecedentes Personales: Posible complejo primario sifilítico a los 26 años, por lo que fue tratado con

neosalvarsán y bismuto. Unos años más tarde uretritis gonocócica.

Historia Clínica: En agosto de 1966, diez semanas antes de su primer ingreso, le apareció un cuadro de eritema y prurito facial que cedió con la aplicación tópica de corticoides. Un mes más tarde, comenzó de nuevo con prurito y eritema, pero, esta vez, se generalizó configurando una eritrodermia. En unos días, la eritrodermia se hizo finamente descamativa. En las manos se formaron grietas.

Exploración: Presentaba una eritrodermia que, aunque interesaba toda la superficie cutánea, se acentuaba en frente, mentón, cuello, planos de extensión de rodillas y dorso de pies, existiendo en estas zonas una franca descamación blanquecina. En planos de flexión de antebrazos, se apreciaban unas lesiones más infiltradas, de aspecto liquenoide. También por el resto de la superficie cutánea presentaba lesiones papulosas, erosionadas por el rascado. Acentuación de los pliegues con formación de grietas, exudación y costracción. A su ingreso no se palparon adenopatías, sin embargo, un mes más tarde, aparecieron algunas, grandes e indoloras, en axila derecha y ambas ingles, junto al desarrollo de esplenomegalia. No tenía hepatomegalia ni otras alteraciones, a excepción de discretos roncus y sibilancias en vértice pulmonar derecho.

Exploraciones Complementarias:

Hemates 4.490.000; Hemoglobina 13'4 gr%.

Leucocitos 7.300: P-56, C-5, L-26, E-II y B-2.

Plaquetas 170.000.

VSG 10 a la primera hora.

Glucemia basal 112 mgr%. Urea, calcemia e ionograma normales.

Proteínas totales 7'20 gr%: Albúmina 3'21, alfa1 0'23, alfa2 1'10, beta 0'94 y gammaglobulinas 1'41.

VDRL y FTA-ABS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Biopsia -nº 6.278- de región deltoidea derecha -eritrodermia-:

Epidermis: Algunas costras superficiales. Hiperqueratosis paraqueratósica. Acantosis moderada. Exocitosis discreta de células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Focos infiltrativos en dermis superficial de predominio perivascular, sin llegar a constituir una banda continua. En dermis media y profunda, infiltrados perivasculares y perianexiales mucho menos intensos. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No mucinosis folicular. Citología: Constituyen estos infiltrados, algunos linfocitos de aspecto normal, histiocitos, numerosos polimorfonucleares y, predominantemente, células micósicas de pequeño y, en menor proporción, de mediano tamaño.

Biopsia -nº 6.207- de brazo derecho -eritrodermia-: Esta biopsia mostró una histología en esencia similar a la anterior, debiéndose señalar únicamente, la presencia de melanófagos en dermis superficial, y de eosinófilos en los infiltrados.

Biopsia -nº 6.202- de ganglio inguinal derecho: Retículo lipomelánica.

Se observaron algunas extensiones de sangre, sin que

podieran demostrarse células de Sézary. La cifra de leucocitos varió entre 7.300 y 13.000 con 10 a 35 linfocitos y 7 a 11 eosinófilos.

Primer medulograma esternal -noviembre de 1.966-: Hiperplasia de elementos reticulares de aspecto linfocítico o monocítico, algunos de gran tamaño.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000. Aplicación tópica de crema de acetónido de fluocinolona al 0'025% y de pomada de ictiol. Prednisona, 30 mgr diarios por vía oral y disminución progresiva de la dosis. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mgr diarios orales.

Evolución: Con este tratamiento, el paciente mejoró rápidamente, siendo dado de alta en enero de 1.967.

Controles Posteriores: Estuvo ingresado en nuestro servicio en otras tres ocasiones:

a.- En agosto de 1.969, eritrodermia con intensa descamación y lesiones de rascado. Analítica similar al ingreso anterior. Tratamiento con baños de permanganato potásico al 1/20.000, 30 mgr diarios de prednisona por vía oral y 50 mgr diarios de p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN- por vía oral. Alta al mes, indicándosele continuar con 20 mgr diarios de prednisona y NATULAN a igual dosis.

b.- En octubre del mismo año, recidiva intensa de la eritrodermia y del prurito, y acentuación de las adenopatías axilares e inguinales. Anemia con 29% de hematocrito y leucopenia de 2.800. No células de Sézary en sangre periférica.

Segundo medulograma esternal: Serie roja normal. Depleción de los depósitos de hemosiderina. Notable

disminución de sideroblastos.

Biopsia -nº 7.292- de plauo anterior de tórax -eritrodermia-: Aunque la infiltración era similar a las anteriores, presentaba algunas diferencias. La hiperqueratosis era ortoqueratósica. Las células micósicas en exocitosis epidérmica tendían a constituir microabcesos de Pautrier. En la dermis no se visualizaron eosinófilos ni neutrófilos, sí melanófagos.

Biopsia -nº 7.346- de muslo derecho -eritrodermia-:

Epidermis: Normal salvo por la existencia de algunas costras hemorrágicas en su superficie y por la exocitosis salpicada de algunas células micósicas de pequeño tamaño.

Dermis: Infiltración superponible a las ya señaladas, pero con elevado número de linfocitos de aspecto normal, histiocitos, neutrófilos y también células micósicas de pequeño tamaño. Estas últimas, realizaban en los folículos una exocitosis similar a la epidérmica. No se apreció mucinosis folicular. Siderófagos en el infiltrado.

La afectación del cuadro hemático obligó a suspender los citostáticos, cuya administración continuaba desde que fue dado de alta en su anterior ingreso, realizándose tratamiento con antisépticos y corticoides tópicos, y 40 mgr diarios de metilprednisolona. A las diez semanas fue dado de alta, habiendo cedido la eritrodermia e indicándosele continuar con corticoides tópicos y 20 mgr diarios de prednisona.

c.- En enero de 1.970, a las tres semanas del alta anterior, reingresó presentando una bronquitis aguda con gran afectación del estado general y, de

nuevo, eritrodermia intensa con descamación en grandes láminas y formación de grietas. Además, refería coluria y se palpaba una hepatomegalia de cuatro travesos de dedo. Analíticamente, destacaban: anemia de 2.920.000 hematíes, 8'9 gr% de hemoglobina y 26% de hematocrito; leucocitosis de 13.200; VSG de 50 a la primera hora; glucemia basal de 124 mgr%; bilirrubinemia directa de 1'6 mgr%, indirecta de 0'9 mgr%; fosfatasa alcalina de 10'4 u. Bodansky; GOT 215 m.u., GPT 115 m.u. y LDH 437 m.u.; retención de bromosulfotalefina de 8'6% -efectuado al descender la bilirrubinemia-. No mostraba hipergammaglobulinemia.

La infección bronquial fue controlada con antibióticos; la anemia con transfusión sanguínea y se indicó un régimen hepatoprotector. Tópicamente se aplicaron corticoides en cura oclusiva.

Tres meses más tarde, había mejorado notablemente siendo dado de alta. La cifra de leucocitos descendió a 5.700 con 22 linfocitos y 5 eosinófilos. Tampoco se demostraron células de Sézary en sangre periférica. Persistían los signos analíticos indicadores de una hepatopatía en evolución. El cuadro cutáneo estaba casi resuelto.

Durante este ingreso se realizaron otras dos biopsias cutáneas y un tercer medulograma esternal:

Biopsia nº 7.482- de plano de extensión del antebrazo izquierdo -eritrodermia-: Esta biopsia mostró una histología idéntica a la primera -nº 6.278-, salvo por un infiltrado más denso en dermis superficial que llegaba a constituir una banda en íntimo contacto con la epidermis.

Biopsia -nº 7.576- de mejilla derecha -eritrodermia-: Histología superponible a la anterior -nº 7.438- diferenciándola únicamente, una degeneración basófila de la dermis.

Tercer medulograma esternal: Serie roja deprimida y morfológicamente normal. Evidente desviación izquierda de la serie granulocítica. Sistema reticulohistiocitario normal. Médula de tipo reactivo.

La última referencia que poseemos de este paciente, data de junio de 1.972, en que nos visitó en régimen de consulta. Se encontraba en situación estable.

Comentario: A los 56 años de edad, ingresó en nuestro servicio por presentar una eritrodermia de instauración rápida, con adenopatías y esplenomegalia. La histología mostró una MF. Los controles de sangre periférica durante cinco años y medio, no demostraron células de Sézary. En repetidos medulogramas sólo se observó una infiltración linfoidea reactiva. Se trata, por lo tanto, de una MF de comienzo eritrodérmico u "hombre rojo de Hallopeau". El tratamiento con esteroides y citostáticos consiguió hacer involucionar el cuadro, pero recidivó de nuevo, si bien, no se mantuvo de forma prolongada la misma medicación, en parte por ocasionar depresiones hemáticas.

CASO Nº 6

D. C. G. -Hº nº 812-, varón de 61 años, casado, de

profesión agricultor, natural y con domicilio en El Robledo -Albacete-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 13 de abril de 1.967 hasta el 4 de julio de 1.967, desde el 28 de septiembre de 1.967 hasta el 17 de febrero de 1.968, desde el 24 de abril de 1.968 hasta el 22 de mayo de 1.968, desde el 14 de octubre de 1.968 hasta el 14 de diciembre de 1.968 y desde el 20 de febrero de 1.969 hasta el 3 de septiembre de 1.969.

Antecedentes Familiares: Padre falleció a los 86 años en coma urémico. Madre falleció a los 43 años de carbunco. De cuatro hermanos, uno falleció al poco de nacer y otro padecía epilepsia.

Antecedentes Personales: Desde los 17 años, crisis bronquiales asmáticas.

Historia Clínica: Tres años antes de su primer ingreso, le aparecieron unas lesiones urticariformes, pruriginosas, de corta duración y distribución irregular, que se sucedían en brotes. Tratado con antihistamínicos y corticoides por vía general, el cuadro cedió en unos cuatro meses. Dos meses más tarde, comenzó con prurito intenso generalizado de predominio nocturno. Al poco tiempo, le aparecieron unas lesiones eritematovioláceas en regiones glúteas, desde donde se generalizaron a toda la superficie cutánea. En mayo de 1.965, se desarrolló en plano anterior del tercio medio de la pierna izquierda, una tumoración parduzca que se ulceró. Posteriormente, nuevos tumores fueron apareciendo en diversos puntos del tegumento. Diversos tratamientos con corticoides y antihistamínicos, no mejoraron el prurito, ni detuvieron el progreso de la

enfermedad.

Exploración: Presentaba unas placas de coloración eritematosa o parduzca, infiltradas, confluentes, en número tan elevado que llegaban a cubrir casi toda la superficie cutánea, pero dejaban pequeñas áreas bien delimitadas de piel de aspecto normal -fig 2I-. Estas lesiones mostraban una superficie finamente descamativa u, ocasionalmente, erosionada y cubierta de costras. La intensa infiltración de algunas lesiones, permitía calificarlas de placas tumorales. También existían algunos tumores eritematosos, redondeados, de superficie lisa y consistencia dura, irregularmente distribuidos. Los de mayor tamaño, 3 a 5 cm de dimensiones, situados en la pierna izquierda, se habían ulcerado. Otros se localizaban en la mejilla izquierda, región occipital y dorso de la muñeca izquierda. Adenopatías de pequeño tamaño, duras, rodaderas e indoloras, retrooccipitales, submandibulares, axilares e inguinales; una de mayor tamaño, 3 x 4 cm, en axila izquierda. El resto de la exploración general, mostró un tórax enfisematoso, con disminución del murmullo vesicular y sibilancias en ambas bases. Tonos cardíacos algo apagados. Hepatomegalia de tres traveses de dedo, de borde liso e indolora. No esplenomegalia.

Exploraciones complementarias:

Hemáties 4.450.000; Hemoglobina 13'1 gr%.

Leucocitos 4.400: P-57, C-8, L-33 y M-2.

VSG 6 a la primera hora.

Glucemia y urea normales.

Proteínas totales 7 gr%: Albúmina 3'8, alfaI 0'5,

alfa2 0'8, beta I y gammaglobulinas 0'9.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Voluminosa adenopatía hilar izquierda.

Biopsia -nº 6.432- de tumor en plano de extensión del brazo izquierdo:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis parcialmente paraqueratósica. Exocitosis de algunas células micóticas de mediano y gran tamaño.

Dermis: Destacaba una intensa proliferación celular en dermis media, que se continuaba hacia dermis superficial y profunda con una infiltración cada vez menos importante, quedando una franja subepidérmica respetada. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No se apreció mucinosis folicular. Citología: Constituyeron la proliferación, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño. Escasos linfocitos normales y mayor número de histiocitos.

Tratamiento: Aplicación tópica de corticoides. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mgr diarios, y, posteriormente, clorambucil -LEUKERAN-.

Evolución: Los citostáticos favorecieron la aparición de una forunculosis que fue controlada con antibióticos. Además, la ciclofosfamida ocasionó alopecia difusa y hematuria reversibles.

En julio de 1967, a los tres meses de su ingreso, fue dado de alta habiendo disminuido el tamaño de los tumores y la infiltración de las placas, y desaparecido el prurito.

Controles posteriores: El paciente estuvo ingresado en otras cuatro ocasiones:

En noviembre de 1.967 había recidivado el prurito y presentaba nuevos tumores; algunos, de pequeño tamaño, en región parietotemporal izquierda, región zigomática derecha y cara externa del muslo derecho, y otro de mayor tamaño -3 x 3 cm- y lobulado, en plano anteroexterno de la pierna derecha.

Biopsia -nº 6.607- de tumor en la pierna izquierda:

Epidermis: Marcada atrofia epidérmica. No exocitosis.

Dermis: Franja subepidérmica en la que existía una gran vasodilatación y en la que no se observaba infiltrado alguno. Inmediatamente por debajo de esta franja, intensa proliferación que ocupaba toda la dermis -fig 23-. En esta proliferación, no se diferenciaba anexo alguno. Citología: Constituían esta proliferación, células micósicas de gran tamaño muy desdiferenciadas -fig 24 y 25-.

Se radió el tumor señalado en la pierna derecha: D. T. 600 rads, en tres sesiones de 200 rads a intervalos de cuatro días -Kv 50, D. F. P. 15 cm-. Se consiguió su resolución. Por vía general se administraron 20 mg diarios de prednisona y 50 de ciclofosfamida. Habiendo mejorado, fue dado de alta en febrero de 1.968, indicándosele continuar con ciclofosfamida a igual dosis.

En octubre de 1.968 reingresó por agravación del cuadro cutáneo. Había sufrido un brote generalizado de placas eritematoescamosas, redondeadas, confluentes, más numerosas en abdomen y extremidades inferiores. Estas lesiones estaban muy infiltradas, algunas ofreciendo un aspecto tumoral. Refería prurito intenso.

Las determinaciones analíticas no variaron significativamente respecto del primer ingreso. Se realizaron dos nuevas biopsias:

Biopsia -nº 6.234- de placa en plano de flexión del muslo derecho:

Epidermis: Algunas costras en superficie. Hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Acantosis. Exocitosis de células micósicas de mediano y gran tamaño en microabcesos de Pautrier y también de forma salpicada. Algunos microabcesos inclufan eosinófilos y polimorfonucleares.

Dermis: Infiltrado en banda superficial contactando estrechamente con la epidermis. Más profundamente, ligeros infiltrados perivasculares y perifoliculares. Exocitosis folicular salpicada de células micósicas. No mucinosis folicular apreciable. **Citología:** Constitufan los infiltrados, linfocitos normales, histiocitos, eosinófilos, numerosos polimorfonucleares y, sobre todo, células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Biopsia -nº 6.244- de placa en plano de flexión del brazo izquierdo:

Epidermis: Presencia de microabcesos de Pautrier constituidos por células micósicas de mediano y gran tamaño -fig 22-.

Dermis: Infiltrado en banda superficial que contactaba con la epidermis. Algunos microabcesos de Pautrier a nivel de los folículos pilosebáceos, similares a los epidérmicos, pero de menor tamaño. No mucinosis folicular apreciable. **Citología:** El infiltrado en banda estaba formado por escasos linfocitos normales,

histiocitos y células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Melanófagos en dermis superficial.

Se continuó tratamiento con ciclofosfamida, aumentando la dosis diaria a 100 mg, se administraron anti-histamínicos y se aplicaron cremas de corticoides. El paciente mejoró y fue dado de alta en diciembre de 1.968, indicándosele continuar con ciclofosfamida y corticosterona tópica.

En febrero de 1.969 ingresó por última vez presentando en planos anteriores de muslos y piernas, varias lesiones tumorales, rojovioláceas, redondeadas, de 2 a 4 cm de dimensiones, algunas erosionadas, con secreción serohemática o cubiertas de costras. En el resto de la superficie cutánea, persistían las placas infiltradas descritas anteriormente. El prurito se había intensificado. Se suspendió la ciclofosfamida y se inició la administración de 100 mg diarios de p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN-, 20 mg diarios de metil prednisolona, baños de permanganato potásico al 1/20.000 y aplicación en las lesiones de crema de valerato de betametasona al 0.1% en cura oclusiva, así como de pomada de fluorouracilo en los infiltrados de carácter tumoral. En septiembre de 1.969, había evolucionado favorablemente, con mejoría de las lesiones, por lo que fue dado de alta.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Progresivamente fueron apareciendo placas eritematoescamosas, cada vez más infiltradas, llegando algunas a adquirir carácter tumoral. El primer tumor se desarrolló al año de iniciarse el proceso.

Los datos de la exploración permiten sospechar que la enfermedad ya había sobrepasado la barrera cutánea, pero, este hecho, no se objetivizó. La histología confirmó lo que clínicamente se apreciaba como una MF. En las dos biopsias de placas, el infiltrado en banda superficial contactaba con la epidermis y esta aparecía invadida por microabcesos de Pautrier; mientras que en las dos biopsias de tumores, la proliferación respetaba una franja subepidérmica y la exocitosis epidérmica era inexistente o sólo de algunas células micósicas aisladas. Las mejorías observadas con los corticoides y citostáticos fueron parciales y de duración limitada. Dosis radioterápicas tan bajas como de 600 rads resolvieron los tumores.

CASO Nº 7

A. P. M. -Hª nº I.092-, varón de 16 años, soltero, de profesión estudiante, natural de Madrid y con domicilio en Albacete.

Ingresado en nuestro servicio desde el 2 de noviembre de 1.968 hasta el 30 de diciembre de 1.968 y desde el 20 de enero de 1.969 hasta el 31 de mayo de 1.969.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores y siete hermanos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Enfermedades propias de la infancia.

Historia Clínica: Cuatro años antes de su ingreso, le aparecieron en la espalda, unas lesiones

eritematoescamosas, pruriginosas, de pequeño tamaño, que fueron aumentando en número y extensión, confluyendo, y terminando por configurar una eritrodermia en el transcurso de quince días. Fue tratado durante un año con medicación tópica y general que no pudo especificar, mejorando considerablemente, pero persistiendo lesiones en codos y rodillas. Dos años antes de ser asistido en nuestro servicio, estuvo ingresado en el Hospital de San Juan de Dios, donde, con un tratamiento que tampoco recordaba, llegaron a desaparecer todas las lesiones, pero, a los seis meses de haber sido dado de alta, tuvo que ser ingresado de nuevo por otra recidiva, permaneciendo hospitalizado en esta ocasión durante seis meses y, pese a un tratamiento con corticoides, no se consiguió una curación completa. Seguidamente, estuvo en un balneario -Fuentopodrida- donde experimentó una notable mejoría. Posteriormente, el único tratamiento realizado consistió en la aplicación de vaselina y lanolina para evitar la tirantez y formación de grietas.

Exploración: Presentaba una eritrodermia que interesaba toda la superficie cutánea, con abundante descamación también generalizada, aunque más intensa en las manos y en los planos de extensión de antebrazos y rodillas. La piel se mostraba reseca al tacto. En las uñas de los dedos de manos y pies, se apreciaban depresiones puntiformes y estrías transversales. Adenopatías inguinales duras, rodaderas e indoloras. Algunas adenopatías también en axilas. No organomegalias ni otras alteraciones en el resto de la exploración salvo una taquicardia.

Exploraciones complementarias:

Hematíes 5.000.000; Hemoglobina 13'9 gr%; Hematocrito 48%.

Leucocitos 6.500: P-71, C-2, L-22, E-I, B-I y M-3.

Plaquetas 240.000.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia y urea normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites norma-

En otras determinaciones, 7.200 a 12.500 leucocitos, con 21 a 43 linfocitos y 0 a 3 eosinófilos.

Biopsia nº 6.285- de espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Acantosis. Ligera exocitosis salpicada de células micósicas pequeñas.

Dermis: Infiltrado en banda superficial contactando estrechamente con la epidermis. Más profundamente, discretos infiltrados perivasculares. No se diferenciaron estructuras foliculares. Citología: Constituyeron los infiltrados, linfocitos normales, histiocitos y numerosas células micósicas pequeñas.

Primer medulograma esternal -noviembre de 1.968-:
Celularidad global aumentada. Megacariocitos en cuantía superior a la normal en todos sus estadios madurativos. Series granulocítica y roja con evidente hiperplasia y marcada tendencia inmadura de la blanca. Hiperplasia del sistema reticulohistiocitario, pero sin signos evidentes de displasia. Marcada disminución de hierro en los depósitos. Lo más llamativo era la gran infiltración de pequeños linfocitos. En otros campos, existían elementos más inmaduros, recordando a los prolinfocitos. Este cuadro, aconsejaba posteriores

revisiones hematológicas por poder tratarse de una fase preleucótica.

Segundo medulograma esternal -diciembre de I.968-: Similar al precedente.

Radiografía de tórax: Refuerzo de la trama bronquial. E. C. G. normal.

1. Diagnosticado de eritrodermia psoriásica, se prescribió el siguiente tratamiento:

Tratamiento: Aplicación tópica en cura oclusiva de acetónido de fluocinolona al 0'025% y de valproato de betametasona al 0'1%. Aceite de enebro en cuero cabelludo. Administración oral de 2'5 mg diarios de 4-amino-NIO-metil-pteroglutamato -METHOTREXATE-.

Evolución: Gran mejoría, siendo dado de alta a las ocho semanas de su ingreso.

Controles Posteriores: Tres semanas más tarde, fue de nuevo ingresado por recidiva de la eritrodermia con descamación en grandes láminas. Las determinaciones analíticas en sangre y orina no se diferenciaron de las anteriores.

Tercer medulograma esternal -febrero de I.969-: Notable regresión de la infiltración linfoidea observable en los medulogramas precedentes. Incremento de la serie blanca de carácter reactivo.

En sangre periférica, la cifra de fosfatasa alcalina en los leucocitos -42/400- no era significativa.

Tratado de nuevo con corticoides en cura oclusiva y administrándose el mismo citostático -METHOTREXATE- a igual dosis, además de 10 mg diarios de prednisona y 100 mg diarios de diaminodimetil-sulfona, se observaron mejorías y agravaciones. En mayo de I.969 fue dado

de alta en fase estacionaria. Se le indicó continuar con aplicación de vaselina y revisión a los tres meses.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Paciente, que ya durante la adolescencia, desarrolló una eritrodermia -supone el caso de comienzo más precoz de esta serie-. El cuadro se instauró en el transcurso de quince días, a partir de placas eritematoescamosas, que fueron extendiéndose y haciéndose confluentes. Se acompañaba de adenopatías axilares e inguinales, cuya posible especificidad se desconoce, al no haber sido biopsiadas. Las determinaciones analíticas efectuadas, se encontraban dentro de límites normales, salvo una infiltración medular de carácter linfocítico, al parecer reactiva. En ningún momento, se observaron células de Sézary en sangre periférica. Se estableció el diagnóstico erróneo de eritrodermia psoriásica, aunque, en la biopsia cutánea realizada, podía apreciarse una exocitosis epidérmica de células micóticas, junto a un infiltrado dérmico en banda superficial, constituido por estas células. Con la administración de corticoides y citostáticos, únicamente experimentó mejorías de corta duración. Se trata, a nuestro juicio, de una MF eritrodérmica u "hombre rojo" de HALLOPEAU. Posteriores controles de sangre periférica, quizás hubieran permitido calificarlo de SS.

CASO Nº 8

E. T. R. -Hª nº I.357-, varón de 74 años, viudo, que trabajó en una industria de munición, natural y vecino de Tomelloso -Ciudad Real-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 10 de noviembre de 1.969 hasta el 18 de diciembre de 1.969 y desde el 2 de febrero de 1.970 hasta el 17 de abril de 1.970.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores fallecieron a edad avanzada, desconociendo la causa. De dos hermanas, una falleció no determinándose la causa, otra vivía sana. Tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: No refería enfermedad alguna salvo las propias de la infancia.

Historia Clínica: En julio de 1.969, cuatro meses antes de su primer ingreso, comenzó con prurito en las cuatro extremidades y posterior aparición de lesiones eritematoescamosas. Más tarde, las lesiones se generalizaron y confluyeron hasta configurar una eritrodermia. Acusó, entonces, sensaciones intensas de frío.

Exploración: Presentaba una eritrodermia, con descamación en grandes láminas, que formaba como unos estuches en los pies. Lesiones de rascado en tobillos. Surcos transversales en las uñas de los dedos de las manos. Algunas adenopatías submentonianas, de pequeño tamaño, duras e indoloras. No hepato ni esplenomegalia. Resto de la exploración general sin otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hemáticas 4.260.000; Hemoglobina 13 gr%.

Leucocitos 13.200: P-52, C-I, metamielocitos 1, L-44 y M-2.

Plaquetas 200.000.

VS: la primera hora.

Encefalia y urea normales.

VDRL y FTA-ABS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otras determinaciones, 9.000 y 8.700 leucocitos, con 36 y 23 linfocitos respectivamente. En ningún momento, se demostraron células de Sézary en sangre periférica.

Biopsia -nº 7.348- de plano de flexión del brazo izquierdo -eritrodermia-:

Epidermis: Algunas costras en superficie. Acantosis discreta. Aisladas células micóticas de pequeño y mediano tamaño en exocitosis.

Dermis: Infiltrado en dermis superficial, con tendencia a constituir una banda. En dermis media, infiltrados perifoliculares y perivasculares. Exocitosis folicular de algunas células micóticas, similar a la epidérmica. No mucinosis folicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos polimorfonucleares y, fundamentalmente, células micóticas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Presencia de melanófagos.

Biopsia -nº 7.392- de piel del abdomen -eritrodermia-:

Epidermis: Similar a la biopsia anterior, pero, aún, con menor exocitosis.

Dermis: Similar a la biopsia anterior, pero sin

apreciarse células micósicas de gran tamaño.

Modulograma esternal: Citología medular, salvo por un ligero incremento de la serie roja, dentro de límites normales.

Tratamiento: Aplicación tópica de una crema de acetónido de fluocinolona al 0'025%. Prednisona, 30 mg diarios por vía oral.

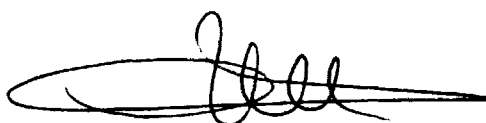
Evolución: A la semana de iniciado el tratamiento, experimentó una gran mejoría. Durante su ingreso, se desarrollaron nuevas lesiones eritematoescamosas, de diverso tamaño. En diciembre de 1.969, fue dado de alta, indicándosele continuar con prednisona a igual dosis.

Controles Posteriores: Dos meses más tarde, reingresó con brote eritrodérmico, descamación en grandes láminas y fiebre. No había seguido el tratamiento prescrito. Analíticamente, se registró una glucosuria discreta y curva de glucemia tras sobrecarga patológica.

Biopsia -nº 7.513- de piel a nivel de la región pectoral derecha -eritrodermia-: Histología superponible a la primera biopsia -nº 7.348- en todos los aspectos. Sin embargo, el infiltrado en dermis superficial era más intenso, llegando a constituir una banda continua, y, en este infiltrado, se observaron más polimorfonucleares que en la histología a que se hace referencia.

Este nuevo brote, respondió también a la administración de prednisona, siendo dado de alta con una dosis diaria de 15 mg por vía oral.

Comentario: Como el caso anterior, la revisión de las biopsias cutáneas, permite considerar este caso una MF de comienzo eritrodérmico o forma de HALLOPEAU-

 105 -

-BESNIER. La ausencia de células de Sézary en sangre periférica, durante el tiempo en que el paciente estuvo bajo control, impide la calificación de un SS. Se repite, una vez más, la normalidad del medulograma esternal. Se obtuvo una respuesta aceptable con los corticoides, pero con recidivas al suspenderlos.

CASO Nº 9

A. A. P. -Hº nº I.6II-, varón de 65 años, casado, de profesión agricultor, natural y con domicilio en Almedilla -Ciudad Real-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 8 de agosto de I.970 hasta el 3I de agosto de I.970, desde el 22 de septiembre de I.970 hasta el II de octubre de I.970 y desde el I5 de enero de I.97I hasta el I9 de febrero de I.97I.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores fallecieron, no pudiendo precisar la causa. De ocho hermanos, tres fallecieron: de cirrosis hepática, sarcoma y posible septicemia. Tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: No refería otras enfermedades que las propias de la infancia.

Historia Clínica: En junio de I.970, dos meses antes de su primer ingreso, comenzó con prurito generalizado, y, poco más tarde, le aparecieron unas lesiones eritematosas, ligeramente descamativas, de forma y dimensiones variables, que se fueron extendiendo por gran parte de la superficie cutánea. El proceso cursó

sin fiebre, astenia, anorexia, u otro tipo de afectación del estado general.

Exploración: Presentaba de forma generalizada, aunque con preferencia por planos de extensión de extremidades y espalda, unas lesiones eritematosas, infiltradas, algo descamativas, confluentes de forma que llegaban a configurar casi una eritrodermia. Entre las lesiones, quedaban intercaladas pequeñas áreas de piel sana. También se observaban, numerosas lesiones de rascado. En el cuello, axilas e ingles, se palpaban algunas adenopatías, las mayores de dos o tres centímetros de dimensiones, indoloras, rodaderas y, en general, duras. Hepatomegalia de unos cuatro traveses de dedo. No esplenomegalia. En tórax, refuerzo del segundo tono aórtico y disminución del murmullo vesicular. Resto de la exploración general sin otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hemafes 4.330.000; Hemoglobina 13'9 gr%; Hematocrito 39'4%.

Leucocitos 10.800: P-53, C-5, L-17, E-22 y M-3.

En otras determinaciones, persistía la intensa eosinofilia.

Plaquetas 240.000.

VSG 7 a la primera hora.

Glucemia, urea, colestерina, protrombina, fosfatasa alcalina, GOT y GPT normales.

Proteínas totales 6 gr%: Albúmina 3'65, alfa1 0'32, alfa2 0'59, beta 0'63 y gammaglobulinas 0'81.

VDRL, FTA-ABS, reacciones de Weimberg y Cassoni, y estudio parasitológico de heces, negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica.

Biopsia -nº 12.446 del archivo del servicio de Anatomía Patológica- de brazo derecho -eritrodermia-:

Epidermis: Exocitosis de algunas células micósicas de pequeño tamaño.

Dermis: Infiltrados perivasculares en dermis superficial. No se observaron imágenes foliculares valorables. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, numerosos eosinófilos y células micósicas de pequeño tamaño. Algunos melanófagos en dermis superficial.

Primer medulograma esternal -agosto de 1.970-: Buena celularidad. Lo más llamativo, era una hiperplasia granulocítica, con evidente eosinofilia, fundamentalmente inmadura, sin rasgos de atipia. No células reticulares inmaduras.

Tratamiento: Antihistamínicos por vía oral. Aplicación tópica de una crema de fluocortolona. Prednisona, 15 mg diarios por vía oral. Ácido 4-amino-N10-metil-pteróilglutámico -METHOTREXATE-, 50 mg parenterales cada diez días.

Evolución: A las tres semanas de iniciado el tratamiento, el prurito había disminuido considerablemente y las lesiones cutáneas casi habían desaparecido, por lo que fue dado de alta.

Controles Posteriores: A las tres semanas, reingresó para control. Persistía el prurito, pero, las lesiones cutáneas, continuaban en franca mejoría. Analfíticamente, el único dato relevante, era una eosinofilia de 9.

En enero de 1.971, ingresó por última vez. Presentaba una recidiva del cuadro cutáneo. En sangre periférica, además de persistir la eosinofilia, se observó una célula de Sézary por cada 200 leucocitos.

Biopsia nº 8.055- de región escapular izquierda -eritrodermia-:

Epidermis: Algunas costras en superficie. Atrofia discreta. Exocitosis de células micóticas de pequeño y mediano tamaño, con tendencia a agruparse en microabscesos, llegando algunos a constituirse.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, contactando estrechamente con la epidermis. En dermis media, infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular salpicada. No se apreció mucinosis folicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y numerosas células micóticas de pequeño y mediano tamaño. Mitosis aisladas. En dermis superficial, también se observaron melanófagos y numerosos polimorfonucleares.

Segundo medulograma esternal -enero de 1.971-: Respecto del anterior, destacaba una disminución de la celularidad. Sistema reticulohistiocitario con infiltración linfoidea, y, en el centro de los grumos, numerosas células plasmáticas. Moderada eosinofilia. Depleción de las series granulocítica y roja. Megacariocitos en número algo inferior al normal.

Se realizó tratamiento con una crema de acetónido de fluocinolona al 0'01%. Después de cinco semanas de hospitalización y habiendo mejorado, fue dado de alta, indicándosele continuar con el mismo corticoide tópico.

No tenemos referencias de controles posteriores.

.../...

Comentario: Presentaba este paciente, una sintomatología similar a la de algunos casos anteriores, eritrodermia y adenopatías palpables, que, junto al tipo de infiltrado cutáneo, más demostrativo en la segunda biopsia -nº 8.055- que en la primera, indica se trata de una MF en su variedad eritrodérmica. Quedó sin definir la causa de la hepatomegalia, pues no se practicó biopsia hepática. Una célula de Sézary en sangre periférica por cada 200 leucocitos, no permite referirnos a un SS. Es posible, que durante la evolución ulterior de la enfermedad, aumentase el número de células de Sézary en sangre periférica -cuando se realizó la última determinación, la evolución era sólo de ocho meses-. En el medulograma, se apreció una infiltración linfoidea sin atipias y una eosinofilia, esta también presente en sangre periférica. La respuesta a citostáticos -METHOTREXATE- y esteroides, fue buena, aunque sin mejorías duraderas; si bien el tratamiento fue discontinuo.

Por último, señalar, que un hermano del paciente había fallecido de un sarcoma. De acuerdo con la visión actual de los linfomas, pudiera, en realidad, tratarse de una proliferación maligna de linfocitos.

CASO Nº 10

M. M. M. -Hº nº I.625-, varón de 62 años, soltero, sacerdote, natural de Cantelejo -Segovia- y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 10 de septiembre de 1.970 hasta el 25 de septiembre de 1.970, desde el 10 de julio de 1.971 hasta el 16 de agosto de 1.971 y desde 12 de enero de 1.972 hasta el 25 de febrero de 1.972.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores fallecieron, desconociendo la causa.

Antecedentes Personales: Orquitis calificada de fímica a los 27 años. Diagnosticado de gastritis a los 35 años. Hipoacusia desde los 36 años, atribuida a otoesclerosis. Episodios recidivantes de enterocolitis entre los 40 y 42 años. A los 54 años, extirpación de carcinoma espinocelular de lengua, con toilette ganglionar submandibular y posterior radioterapia.

Historia Clínica: En noviembre de 1.963, siete años antes de su primer ingreso, le aparecieron en ambos brazos, unas lesiones eritematoamarillentas, de centro más oscuro, simulando hematomas en regresión, que le provocaban prurito intenso de predominio nocturno. Estas lesiones persistieron, al mismo tiempo que se añadió al cuadro, un eritema con fina descamación que interesaba todo el tronco, extremidades superiores e inferiores, y respetaba la cabeza, manos y pies. Aumentó el prurito, y, en ocasiones, el paciente tenía sensación de frío intenso. En los dos últimos meses, el eritema se extendió también a las localizaciones en principio respetadas.

Exploración: Presentaba una eritrodermia finamente descamativa, que afectaba a la superficie cutánea en su totalidad. Al tacto, la piel se apreciaba infiltrada, palpándose como empastada, sobre todo en el plano

anterior del tórax y en la espalda. En el brazo derecho, existía una tumoración eritematoviolácea, redondeada, de unos dos centímetros de diámetro, y de consistencia elástica. Hiperqueratosis plantar, con fisuras a nivel de los talones y caras de flexión de los dedos. Algunas adenopatías, rodaderas, duras e indoloras, en ambas axilas. El resto de la exploración, mostraba las cicatrices operatorias secundarias al tratamiento del carcinoma de lengua. Algunos estertores en bases pulmonares. Refuerzo del segundo tono aórtico. No organomegalias abdominales.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 4.840.000; Hemoglobina 15'8 gr%; Hematocrito 46'4%.

Leucocitos 11.900: P-83, C-7, L-5 y M-5.

Plaquetas 296.000.

VSG 23 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

VDRL y FTA-ABS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Dilatación aórtica.

E. C. G.: Hemibloqueo anterior de rama izquierda.

Biopsia -nº 7.782- de piel de la espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Acantosis. Algunas células micósicas de pequeño y mediano tamaño en exocitosis salpicada.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, sin llegar a constituir una banda continua. En dermis media, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No



mucinosiis foliular. Citolofia: Conſtituían los infil-
trados, linfocitos de aſpecto normal, hiltiocitos y cé-
lulas micóſicas de pequeño y mediano tamaño. En dermis
ſuperficial, algunos melanóſagos.

Biopsia -nº 7.783- de tumor en brazo derecho: Preſen-
taba las mismas alteraciones hiltopatolóſicas dermoepi-
démicas que la biopsia anterior; pero, además, ocupan-
do dermis profunda e hipodermis, se apreciaba una pro-
liferación tumoral, a cuyo nivel, difícilmente se dife-
renciaban las eſtructuras normales. Citolofia: Conſti-
túan eſta proliferación, numerosas células micóſicas
de mediano y gran tamaño, exiltiendo también, algunos
linfocitos de aſpecto normal, hiltiocitos, eolinóſilos
y polimorfonucleares.

Primer medulograma eſternal -noviembre de 1.970-: No
moſtró alteraciones ſignificativas.

Tratamiento: Durante las dos ſemanas en que eſtuvo
ingreſado, se eſtructuraron aplicaciones tóſicas de una
crema de acetónido de fluocinolona al 0'025% en cura
oclusiua, y se adminiltraron 100 mg diarios de ciclo-
foſamida -GENOXAL- por vía oral. La hiperqueratoſis
plantar, se trató con vaselina ſalicílica, y las grie-
tas de eſta localización, con toques de nitrato de pla-
ta.

Evolución: Experimentó una gran mejoría. Al ſer dado
de alta, se le indicó continuar con aplicaciones tóſi-
cas del mismo corticoide, 10 mg diarios de prednisona
por vía oral y 25 mg ſemanales de ácido N-amino-N10-me-
til-pteroilglutámico -METHOTREXATE-.

Controles Posteriores: El paciente fue ingreſado en
otras dos ocasiones.

En julio de 1.971, reingresó por recidiva de la eritrodermia. Presentaba las mismas características que en el primer ingreso, pero, además, en el plano anterior del tórax y en el dorso de las manos, se habían desarrollado unos tumores violáceos, redondeados, algunos mostrando el centro ulcerado. Analíticamente destacaban, una leucocitosis de 24.500, con 77 polimorfonucleares, 10 cayados, 8 linfocitos, 2 mielocitos, 2 metamielocitos y 1 eosinófilo, y una VSG de 105 a la primera hora. No se encontraron células de Sézary en sangre periférica. Proteínas totales 8'4 gr%: Albúmina 4'32, alfa1 0'37, alfa2 1, beta 1'15 y gammaglobulinas 1'57.

Segundo medulograma esternal -julio de 1.971-: Buena celularidad, eosinofilia y estímulo del sistema inmunocompetente.

Se sustituyó el tratamiento indicado al paciente cuando fue dado de alta en su primer ingreso, y que cumplió correctamente, por aplicación en cura oclusiva de una crema de valerato de betametasona al 0'1%, y administración parenteral diaria de 40 mg de metilprednisolona. Con este tratamiento, mejoró notablemente, lo que permitió disminuir la dosis de esteroides, al ser dado de alta, cinco semanas más tarde.

En enero de 1.972, último ingreso, motivado por nueva recidiva de la eritrodermia y prurito intenso. La cifra de leucocitos había descendido a 12.500 con 55 linfocitos y 6 eosinófilos. Tampoco se demostraron células de Sézary en sangre periférica.

Biopsia -nº 8.591- de piel de la espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Acentuada acantopapilomatosis. Exocitosis de células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño, constituyendo típicos microabcesos de Barrier-Pautrier.

Dermis: Intensa infiltración de la dermis papilar, pero sin llegar a constituir una banda continua, aunque manifestaba tendencia a ello. Más profundamente, infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular de algunas células micósicas de diverso tamaño. No se apreció mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Tercer medulograma esternal-enero de 1.972-: Abundantes lagunas grasas. Celularidad media con numerosos megacariocitos. Aumento de mieloblastos y promielocitos -inmadurez granulocítica-. Aumento de linfocitos y de células plasmáticas -infiltración linfoidea de relleno-.

Se continuó con aplicación tópica de corticoides, y se administraron 50 mg diarios de azatioprina -IMUREL- por vía oral. El paciente empeoró progresivamente, falleciendo al mes de este tercer ingreso. No se efectuó necropsia.

Comentario: De nuevo, eritrodermia, adenopatías, ausencia de células de Sézary en sangre periférica, e histología cutánea compatible con MF. Además, este paciente, presentó hiperqueratosis plantar y, lo más destacable, desarrolló unos tumores cutáneos por proliferación dermohipodérmica de células micósicas de mediano y gran tamaño, con presencia de eosinófilos. Analféticamente, existía una leucocitosis, no debida a expresión

leucémica de proceso linfoproliferativo alguno. Infiltración linfoidea reactiva de la médula, junto a eosinofilia; esta también presente en la sangre periférica. Se administraron corticoides y diversos citostáticos, con beneficios de corta duración.

CASO Nº II

A. L. A. -Hª nº 25.70I de consulta externa-, varón de 43 años, casado, de profesión maestro nacional, natural y con domicilio en Madrid.

Paciente asistido en nuestra consulta externa, durante los meses de octubre y noviembre de 1.970.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de carcinoma bronquial. Madre falleció de carcinoma uterino. Cuatro hermanos y dos hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Glomerulonefritis en la pubertad. Apendicectomía a los 20 años. Hepatitis infecciosa a los 21 años.

Historia Clínica: En agosto de 1.970, dos meses antes de acudir a nuestra consulta, le apareció en región interglútea, una lesión eritematosa, muy pruriginosa. Rápidamente, y desde esta localización, el proceso se generalizó a toda la superficie cutánea. Refería gran exudación, que llegaba a mojar el pijama. Fue tratado con antihistamínicos y corticoides por vía general, sin mejoría destacable.

Exploración: Presentaba una eritrodermia, que interesaba todo el tegumento a excepción de la cara, con

abundante descamación e intensa exudación. Se palpaban algunas adenopatías inguinales. No se apreciaron organomegalias ni otras alteraciones. A pesar de lo importante del cuadro cutáneo, conservaba buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 5.360.000; Hemoglobina 17'8 gr%; Hematocrito 54'9%.

Leucocitos 7.700: P-67, C-7, L-20, E-2 y M-4.

Plaquetas 260.000.

VSG 7 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otra determinación, similar número de leucocitos y linfocitos, pero 6 eosinófilos.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia -nº 7.242- de flanco izquierdo -eritrodermia-:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica. Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Infiltración en banda superficial, que contactaba con la epidermis. En dermis media, discretos infiltrados perivasculares. No exocitosis folicular valorable. No mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño y mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Medulograma esternal: Celularidad normal. Serie

granulocítica hiperplásica, con ligero incremento de mielocitos, y refuerzo de la granulación. Zonas con aumento de eosinófilos. Hiperplasia roja. Infiltración linfoidea madura. Plasmocitosis también madura. No formas inmaduras. La infiltración era por lo tanto reactiva.

Tratamiento: Antihistamínicos por vía oral. Betametasona, un milígramo diario por vía oral.

Evolución: Se observó una mejoría del paciente.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Instauración de una eritrodermia descamativa con adenopatías inguinales, en un varón de 43 años. El sustrato histopatológico cutáneo, corresponde a una MF. El resto de las exploraciones complementarias, no descubre más alteraciones, que una discreta eosinofilia medular y periférica, y una infiltración reactiva de la médula. Se obtuvo cierta mejoría con la administración de esteroides. Consideramos este caso, como una MF eritrodérmica. Posteriores controles, hubiesen sido necesarios, para despistar un SS.

CASO N° 12

T. C. M. -Hª nº 1.663-, varón de 55 años, casado, de profesión electricista, natural y con domicilio en Cartagena -Murcia-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 21 de octubre de 1.970 hasta el 25 de mayo de 1.971.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de

bronconeumonia. Madre falleció de accidente cerebrovascular.

Antecedentes Personales: Nefrolitiasis con episodios cólicos de repetición.

Historia Clínica: Venticinco años antes de su ingreso, le aparecieron en ambos antebrazos, unas placas eritematosas, que progresivamente se fueron extendiendo a toda la superficie cutánea. Estas lesiones no le provocaban prurito. En los últimos dos años, se desarrollaron en el tercio distal de la pierna izquierda, unos tumores violáceos, semiesféricos, que al alcanzar tres o cuatro centímetros de diámetro se ulceraron.

Exploración: Presentaba por todo el tegumento, pero con preferencia por la espalda y regiones glúteas, grandes placas eritematoescamosas, irregulares, confluentes, que limitaban islotes de piel sana. En las caras laterales del cuello, abdomen, axilas e ingles, se dibujaba una red vascular y pigmentaria, sobre una piel con atrofia evidente. En tercio distal de la pierna izquierda, varios tumores, muy ulcerados, con restos necróticos. En plano anterior de la misma pierna, pequeño tumor eritematoso, redondeado, de consistencia semidura -fig 26-. El vello axilar había desaparecido, y el pubiano era escaso. Pequeñas adenopatías duras y rodaderas, en axilas e ingles. No se palparon organomegalías abdominales. El resto de la exploración general, no descubrió otras alteraciones. El paciente mostraba buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.300.000; Hemoglobina 11'4 gr%; Hematocrito 39'8%.

Leucocitos 4.000: P-71, C-3, L-21, E-1 y M-4.

Plaquetas 200.000.

VSG 42 a la primera hora.

Glucemia, urea, protrombina, GOT, GPT, fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina normales.

Proteínas totales 5'8 gr%: Albúmina 3'68, alfa1 0'29, alfa2 0'7, beta1 0'29, beta2 0'14 y gammaglobulinas 0'7.

Discreta disminución global de IgG, IgA e IgM.

VDRL y FTA-ABS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otras determinaciones, 4.000 a 7.000 leucocitos con 25 a 40 linfocitos.

Radiografía de tórax: Ensanchamiento mediastínico, que se atribuyó a linfoma.

Biopsia -nº 7.222- de placa en plano de extensión del muslo derecho.

Epidermis: Hiperqueratosis con zonas de paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Exocitosis de algunas células micóticas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, en estrecho contacto con la epidermis. Más profundamente, ligeros infiltrados perivasculares. No se observaron folículos pilosebáceos. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, células plasmáticas y células micóticas de pequeño y mediano tamaño. Melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 7.246- de placa en plano de flexión de la pierna izquierda.

Epidermis: Hiperqueratosis con áreas de acentuada

paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Pequeños microabcesos de Pautrier, constituidos por células micóticas de mediano tamaño. También, exocitosis de células micóticas aisladas, sin formar microabcesos.

Dermis: Intenso infiltrado en dermis superficial que contactaba con la epidermis. En el resto de la dermis y parte superior de la hipodermis, infiltrados perivasculares y entre las fibras de colágena. No se visualizaron folículos pilosebáceos. Citología: Constituyeron los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos, polimorfonucleares, células plasmáticas y células micóticas de pequeño y mediano tamaño, estas en mayor número y algunas en mitosis.

Biopsia -nº 8.183- de tumor en talón del pie izquierdo:

Epidermis: Hiperqueratosis ortoqueratósica. No exocitosis.

Dermis: Toda la dermis y parte superior de la hipodermis, incluidas en la biopsia, aparecían completamente infiltradas, por una intensa proliferación celular. No se observaron folículos pilosebáceos. Citología: La proliferación estaba constituida, por células micóticas de pequeño y, sobre todo, mediano tamaño, algunas en mitosis. Asimismo se apreciaron, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y algunos polimorfonucleares.

Biopsia -nº 8.185- de placa en plano posteroexterno de la pierna izquierda:

Epidermis: Presencia de pequeños microabcesos de Pautrier constituidos por células micóticas de mediano tamaño -fig 27-.

Dermis: Infiltrado en banda superficial en íntimo

contacto con la epidermis. En el resto de la dermis, ligeros infiltrados perivasculares. No se observaron folículos pilosebáceos. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y polimorfonucleares, y, sobre todo, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño.

Medulograma esternal: Hipoplasia con relleno por elementos de estroma -en esta época, había sido tratado con citostáticos y presentaba una leucopenia de 2.400-.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000. Antibióticos tópicos en úlceras. Cura oclusiva con una crema de acetónido de fluocinolona al 0'01%. Metilprednisolona, 40 mg diarios parenterales. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios por vía oral. Radioterapia de dos úlceras en plano anterior de la pierna izquierda: D. T. por campo de 1.400 rads, en sesiones de 200 rads a días alternos -Kv 50, D. F. P. 30 cm-; de dos placas en plano anterior del tórax: D. T. por campo de 200 rads, en sesión única -Kv 43, D. F. P. 15 cm-; y de una úlcera en región supramaleolar externa derecha, que histopatológicamente correspondió a un epiteloma sudoríparo: D. T. de 3.500 rads, en sesiones de 500 rads a días alternos -Kv 50, D. F. P. 15 cm-.

Evolución: Con este tratamiento, el paciente experimentó una mejoría destacable, curando las úlceras. Hay que señalar, una repercusión sobre el cuadro hemático por la ciclofosfamida -2.400 leucocitos y 80.000 plaquetas-.

Sin embargo, en marzo de 1.971, presentó un episodio febril, con tos, expectoración hemoptoica y disnea, sin

cambios significativos en el hemograma, pero que radiológicamente, correspondía a una diseminación pulmonar del proceso, con numerosas imágenes nodulares en ambos campos -fig 28-. La citología del esputo, evidenció la presencia de células micósicas de mediano y gran tamaño -frotis nº 8.189, 8.194, 8.197, 8.220 y 8.273, teñidos con Giemsa y Papanicolau-. De nuevo, se administró ciclofosfamida, a razón de 600 mg intravenosos una vez por semana. La afectación pulmonar mejoró clínica y radiológicamente, y dejaron de observarse células micósicas en el esputo.

En mayo de 1.971, sufrió otra agravación, con reaparición de todos los síntomas y signos pulmonares, y recidiva de las úlceras tumorales. Aunque se continuó el tratamiento con ciclofosfamida, y se administraron hasta 200 mg diarios de metilprednisolona, el paciente ya no mejoró, sino que comenzó con intensa astenia, anorexia, pérdida de unos 10 Kgr de peso, y disnea progresiva, falleciendo de edema agudo de pulmón, al mes y medio de manifestarse clínicamente la participación pulmonar, y a los siete meses de su ingreso. No pudo practicarse necropsia.

Comentario: Paciente con una MF, forma de ALIBERT, que acudió a nuestro servicio cuando la enfermedad tenía veinticinco años de evolución y se encontraba en la fase tumoral. Destaca, la gran tendencia a ulcerarse, que mostraban los tumores de las piernas, simulando úlceras de otra etiología. El estudio histopatológico, ofreció muchos de los hallazgos que configuran la MF: exocitosis de células micósicas, constituyendo microabscesos de Pautrier; infiltración dérmica en banda

superficial, con algunos eosinófilos; proliferaciones dermohipodérmicas de células micósicas. El estado general, no se afectó hasta el estadio terminal de la enfermedad, que se acompañó de una diseminación pulmonar, con aparición de células micósicas en el esputo. Respuesta pobre, por la corta duración de las mejorías, a citostáticos y esteroides, y magnífica resolución de las lesiones radiadas, incluidas las úlceras tumorales. ¿Pudieron los citostáticos y esteroides, haber favorecido la diseminación de la enfermedad, sobre todo considerando, que, por la repercusión hemática, se administraron de forma discontinua?.

CASO Nº 13

C. M. M. -Hª nº 2.092-, hembra de 36 años, casada, empleada en una industria de calzado, natural y con domicilio en Elche -Alicante-.

Ingresada en nuestro servicio desde el 9 de mayo de I.972 hasta el 26 de mayo de I.972 y desde el 26 de mayo de I.975 hasta el 23 de junio de I.975.

Antecedentes Familiares: Padre falleció en accidente. Madre, tres hermanos y tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Amigdalectomizada a los 18 años por amigdalitis de repetición. Padecía varices en miembro inferior izquierdo. Dismenorrea ocasional.

Historia Clínica: Diecisiete años antes de su ingreso, comenzó con brotes de lesiones eritematovesiculosas en manos y antebrazos, que en unos días se seguían

de descamación y curación de las lesiones. Desde entonces, y preferentemente en primavera y otoño, tuvo brotes similares, de intensidad variable. Coincidiendo con este cuadro, fueron apareciendo lesiones más persistentes, eritematoescamosas, en diversos puntos de la superficie cutánea.

Exploración: Presentaba unas placas eritematoescamosas, redondeadas, ligeramente infiltradas. Se distribuían de forma irregular: en flanco derecho, una de 5 cm; en región lumbar derecha, una de 12 cm; en parte superior derecha del tórax, una de 2 cm; en área interna de la mama derecha, una de 12 cm; y en región periumbilical derecha, una de 12 cm. No se apreciaron adenopatías, organomegalias, ni otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.560.000; Hemoglobina 14'4 gr%; Hematocrito 40'8%.

Leucocitos 5.400: P-49, L-34, E-6 y M-II.

Plaquetas 180.000.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia, urea, ASLO, GOT y GPT normales.

VDRL y FTA-ABS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Tratamiento: Aplicación tópica de pivalato de flumetasona al 0'02% y yodoclorhidroxiquinolefina al 3%.

Evolución: A las dos semanas de su ingreso, habían desaparecido prácticamente las lesiones, por lo que fue dada de alta. Se estableció el diagnóstico de posibles eczemátides.

Controles Posteriores: La paciente se encontró bien durante casi tres años, hasta que en abril de 1.975, recidivaron las lesiones con intenso prurito. Fue ingresada, presentando placas eritematoescamosas, algunas liquenificadas, de 0'5 a 7 cm de diámetro, que interesaban tronco y extremidades. Las determinaciones complementarias no difirieron de su anterior ingreso.

Biopsia -nº 2.298- de placa en lado derecho de la espalda.

Epidermis: Atrofia discreta. Exocitosis salpicada de células micóticas de pequeño y algunas de mediano tamaño, pero, constituyendo en algún punto, pequeños microabcesos de Pautrier.

Dermis: Densa infiltración de la dermis superficial, que contactaba con la epidermis, y casi llegaba a formar una banda continua. Más profundamente, infiltrados perivasculares. No exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, células micóticas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. También, aunque en menor número, linfocitos de aspecto normal e histiocitos.

Diagnosticada de MF, se realizó tratamiento con cura oclusiva de una crema de valerato de betametasona al 0'1%, y ensayo de inmunoterapia inespecífica, aplicando DNCD a las placas de mayor tamaño. Al mes, fue dada de alta con remisión de las lesiones.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Comenzó esta paciente, con un cuadro dishidrosiforme, y posterior aparición de placas eritematodescamativas, persistentes, con una histología concluyente: presencia de microabcesos epidérmicos de

Pautrier, e infiltrado dérmico epidermotropo, con acentuada tendencia a disponerse en banda, y constituido, fundamentalmente, por células micóticas. Además de aplicaciones tópicas de esteroides, algunas placas de mayor tamaño, se trataron mediante estímulo inmunológico inespecífico con DNCB. Se obtuvieron buenos resultados, pero se desconoce la evolución posterior.

CASO Nº I4

C. P. R. -Hº nº 2.204-, varón de 38 años, casado, empleado de Banca, natural y con domicilio en Pontevedra.

Ingresado en nuestro servicio desde el 18 de septiembre de 1.972 hasta el 23 de noviembre de 1.972, desde el 31 de octubre de 1.973 hasta el 3 de noviembre de 1.973 y desde el 18 de junio de 1.974 hasta el 2 de julio de 1.974.

Antecedentes Familiares: Padre presentaba úlceras postromboflebíticas en ambas piernas. Madre falleció de tuberculosis pulmonar. Tres hermanos y tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Bronconeumonía en dos ocasiones, a los 7 y 9 años. Tuberculosis pulmonar a los 15 años, tratado con estreptomycin y hidracida del ácido isonicotínico. Amigdalectomía a los 33 años.

Historia Clínica: Diez años antes de su ingreso, le aparecieron en planos anteriores de muslos, unas lesiones eritematosas, finamente descamativas, redondeadas, de unos cinco centímetros de diámetro, que no se

acompañaban de sintomatología subjetiva alguna. Poco después, le aparecieron lesiones similares en regiones glúteas, extremidades superiores y rostro de las inferiores. Fueron aumentando de tamaño y confluyendo, sobre todo las situadas en regiones glúteas y parte proximal de los muslos, formando extensas placas. Dos años antes de su ingreso, se desarrollaron lesiones en región abdominal. Nunca tuvo prurito. Fue tratado con diversos corticoides tópicos -hidrocortisona, fluocortolona-, sin conseguir detener la evolución del proceso.

Exploración: Presentaba en la mitad inferior del abdomen, brazos, caderas, glúteos y plano anterior del tercio superior de ambos muslos, unas placas eritematoescamosas, confluentes, irregularmente redondeadas, que alcanzaban varios centímetros de dimensiones. A su nivel, la piel se mostraba brillante y con cierto grado de atrofia. Entre las placas confluentes, quedaban pequeñas áreas, bien delimitadas, de piel clínicamente sana, que dibujaban figuras caprichosas. En conjunto, las lesiones configuraban con bastante precisión el área del calzoncillo. En planos de flexión de antebrazos, se apreciaban otras placas semejantes, pero, que además, mostraban zonas de hiperpigmentación y una superficie surcada por telangiectasias, ofreciendo aspecto poiquilodérmico. No se palparon adenopatías ni organomegalias, ni se descubrieron otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hemates 5.200.000; Hemoglobina 15'2 gr%; Hematocrito 48'6%.

Leucocitos 6.700: P-49, C-I, L-38, E-8, B-I y M-3.

No tenemos referencias de las últimas pautas terapéuticas, ni de controles posteriores al último referido.

Comentario: La MF se inicia en ocasiones, por el desarrollo de placas de aspecto poiquilodérmico, como las que tenía este paciente. Las lesiones evolucionaron muy lentamente, con aparición ocasional de alguna nueva. Los corticoides y citostáticos, sólo consiguieron disminuir el grado de infiltración de las placas, pero no su desaparición.

CASO Nº 15

J. I. T. -Hª nº 2.207-, varón de 44 años, casado, de profesión tractorista, natural y con domicilio en La Horca -Burgos-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 11 de julio de 1.972 hasta el 18 de octubre de 1.972 y desde el 22 de enero de 1.973 hasta el 29 de mayo de 1.973.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de neoplasia maligna, no especificando la localización de la misma. Madre vivía sana. Un hermano presentaba lesiones eritematodescamativas en ambas piernas, desconociendo la causa.

Antecedentes Personales: Artralgias en codo izquierdo, desde hacía años. Fumador de unos treinta cigarrillos diarios, y bebedor de unos dos litros de vino al día.

Historia Clínica: Tres años antes de su primer ingreso, comenzó con eritema y descamación en ambas

extremidades inferiores, así como prurito y sensación de frío. Un año más tarde, el eritema y descamación se generalizaron, acentuándose el prurito y la sensación de frío. Un mes antes de su ingreso, le aparecieron dos bultos dolorosos, uno en cada ingle, siendo tratado con corticoides por vía general.

Exploración: Presentaba una eritrodermia, con fina descamación blanquecina, quedando respetadas pequeñas áreas de piel clínicamente sana. Toda la superficie cutánea, aparecía como apergaminada. Hiperqueratosis palmo-plantar -fig 37-, con formación de grietas dolorosas. Adenopatías axilares rodaderas, duras e indoloras, de unos dos centímetros de diámetro; adenopatía inguinal derecha de unos tres centímetros, y adenopatía inguinal izquierda de unos cinco centímetros, ambas visibles a la inspección, y de características similares a las axilares. En el resto de la exploración, destacaba, fiebre, ictericia conjuntival, hepatomegalia dura e indolora de unos tres traveses de dedo, y absceso glúteo derecho. No presentaba esplenomegalia, ni otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 3.800.000; Hemoglobina 12'7 gr%; Hematocrito 40'2%.

Leucocitos 17.300: P-37, C-5, L-52, E-5 y M-I.

Plaquetas 403.000.

VSG 124 a la primera hora.

Glucemia, urea, fosfatasas ácida y alcalina, colemias, protrombina, GOT, GPT y retención de bromosulfotaleína normales.

Proteínas totales 7'70 gr%; Albúmina 3'38, alfa1 0'44,

No tenemos referencias de las últimas pautas terapéuticas, ni de controles posteriores al último referido.

Comentario: La MF se inicia en ocasiones, por el desarrollo de placas de aspecto poiquilodérmico, como las que tenía este paciente. Las lesiones evolucionaron muy lentamente, con aparición ocasional de alguna nueva. Los corticoides y citostáticos, sólo consiguieron disminuir el grado de infiltración de las placas, pero no su desaparición.

CASO Nº 15

J. I. T. -H* nº 2.207-, varón de 44 años, casado, de profesión tractorista, natural y con domicilio en La Horca -Burgos-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 11 de julio de 1.972 hasta el 18 de octubre de 1.972 y desde el 22 de enero de 1.973 hasta el 29 de mayo de 1.973.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de neoplasia maligna, no especificando la localización de la misma. Madre vivía sana. Un hermano presentaba lesiones eritematodescamativas en ambas piernas, desconociendo la causa.

Antecedentes Personales: Artralgias en codo izquierdo, desde hacía años. Fumador de unos treinta cigarrillos diarios, y bebedor de unos dos litros de vino al día.

Historia Clínica: Tres años antes de su primer ingreso, comenzó con eritema y descamación en ambas

extremidades inferiores, así como prurito y sensación de frío. Un año más tarde, el eritema y descamación se generalizaron, acentuándose el prurito y la sensación de frío. Un mes antes de su ingreso, le aparecieron dos bultos dolorosos, uno en cada ingle, siendo tratado con corticoides por vía general.

Exploración: Presentaba una eritrodermia, con fina descamación blanquecina, quedando respetadas pequeñas áreas de piel clínicamente sana. Toda la superficie cutánea, aparecía como apergaminada. Hiperqueratosis palmo-plantar -fig 37-, con formación de grietas dolorosas. Adenopatías axilares rodaderas, duras e indoloras, de unos dos centímetros de diámetro; adenopatía inguinal derecha de unos tres centímetros, y adenopatía inguinal izquierda de unos cinco centímetros, ambas visibles a la inspección, y de características similares a las axilares. En el resto de la exploración, destacaba, fiebre, ictericia conjuntival, hepatomegalia dura e indolora de unos tres traveses de dedo, y absceso glúteo derecho. No presentaba esplenomegalia, ni otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 3.800.000; Hemoglobina 12'7 gr%; Hematocrito 40'2%.

Leucocitos 17.300: P-37, C-5, L-52, E-5 y M-I.

Plaquetas 403.000.

VSG 124 a la primera hora.

Glucomia, urea, fosfatasas ácida y alcalina, colemias, protrombina, GOT, GPT y retención de bromosulfotaleína normales.

Proteínas totales 7'70 gr%; Albúmina 3'38, alfa 0'44,

alfa2 0'94, beta I'03 y gammaglobulinas I'53.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otras determinaciones, resuelto el absceso glúteo, 6.000 a 8.000 leucocitos, con 39 a 68 linfocitos y 5 a 16 eosinófilos; VSG 13 a la primera hora.

Radiografía de tórax: Hiperclaridad pulmonar, con aplanamiento de ambos hemidiafragmas e hiperventilación de las bases.

Biopsia -nº 8.888- de flexura del codo izquierdo -eritrodermia-:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica. Exocitosis de algunas células micósicas de pequeño tamaño aisladas.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, que contactaba estrechamente con la epidermis. En el resto de la dermis, ligeros infiltrados perivasculares y perifoliculares. Acentuada vasodilatación. No exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño tamaño -fig 38-. También se observaron, algunos polimorfonucleares. Melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 8.889- de espalda -eritrodermia-: Histopatología similar a la anterior, excepto por observarse en la epidermis, algunos focos de paraqueratosis, y en dermis, un infiltrado en banda superficial más intenso, así como una exocitosis folicular salpicada de células micósicas de pequeño tamaño. No se evidenciaron polimorfonucleares.

Primer medulograma esternal - agosto de I.972-:

Evidente hiperplasia granulocítica, con conservación del gradiente madurativo. Eritropoyesis normal. No imágenes neoplásicas.

Tratamiento: Ciclofosfamida -GENOXAL-, 50 mg diarios por vía oral, hasta una dosis total de 6 gr, en el momento de ser dado de alta -noviembre de 1.972-, indicándosele continuar la misma dosis durante otros dos meses, transcurridos los cuales, se efectuaría un control.

Evolución: El paciente experimentó una gran mejoría. La piel, al ser dado de alta, ofrecía una coloración pardogrisácea, y se encontraba mucho menos infiltrada.

Controles Posteriores: En enero de 1.973, reingresó por recidiva de la eritrodermia, que mostraba las mismas características que en el ingreso anterior. Aunque interesaba el cuero cabelludo, no había ocasionado alopecia, al menos destacable. Presentaba mayor número de adenopatías axilares e inguinales, pero no eran más voluminosas, incluso las primitivas se habían reducido de tamaño. Persistía la misma hepatomegalia, y no se palpaba esplenomegalia. En el muslo izquierdo, se apreciaba un cordón linfangítico. Analíticamente, tenía 8.000 a 14.000 leucocitos, con hasta 43 linfocitos y hasta 19 eosinófilos, y, lo más destacable, 2 a 4% de células de Sézary.

Biopsia -nº 2.132- de plano anterior del tórax -eritrodermia-: Hallazgos histopatológicos semejantes a los de la última biopsia referida -nº 8.889-, en todos los aspectos.

Biopsia -nº 2.175- de ganglio inguinal izquierdo: Áreas claras y presencia de melanófagos, según

corresponde al cuadro inespecífico de la reticulosis lipomelánica.

Biopsia -nº 2.176- de ganglio inguinal izquierdo: Se-
mejante a la anterior -fig 39 y 40-.

Segundo medulograma -febrero de 1.973-: Buena celularidad. Eosinofilia fundamentalmente inmadura. Discreta basofilia. Aumento de mastocitos. Sistema linforreticular normal.

Se realizó tratamiento mediante aplicación de una crema de acetónido de fluocinolona al 0'01%, y administración de 200 mg diarios de ciclofosfamida.

Durante su hospitalización, el paciente sufrió dos nuevos abscesos, en muslo y pierna izquierdos, que fueron tratados con antibióticos y apertura quirúrgica. Dado de alta en mayo de 1.973, habiendo mejorado notablemente, con desaparición de toda la sintomatología cutánea, salvo en palmas de manos, donde persistía cierto eritema, descamación y algunas grietas. Se le indicó continuar con aplicación de acetónido de fluocinolona.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Paciente con eritrodermia de tres años de evolución, hiperqueratosis palmoplantar y numerosas adenopatías palpables. Histológicamente, se observó una infiltración cutánea por células micósicas. En sangre periférica, se encontró hasta un 4% de células de Sézary. A su ingreso, presentaba un absceso glúteo, leucocitosis, y una VSG de 124 a la primera hora. Resuelto el absceso, se redujo la cifra de leucocitos, y apareció una eosinofilia periférica y medular. Posteriormente, se desarrollaron nuevas complicaciones infecciosas.

Respuesta favorable, pero transitoria, a esteroides y citostáticos.

CASO Nº 16

J. M. B. -Hª nº 2.236-, hembra de 30 años, casada, de profesión sus labores, natural de Medina de las Torres -Badajoz- y con domicilio en Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 4 de diciembre de I.972 hasta el 12 de febrero de I.973, desde el 15 de noviembre de I.973 hasta el 29 de noviembre de I.973, desde el 6 de marzo de I.974 hasta el 9 de marzo de I.974 y desde el 22 de octubre de I.974 hasta el 6 de julio de I.975.

Antecedentes Familiares: Padre padecía asma bronquial. Madre, un hermano y dos hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Apendicectomía a los 15 años.

Historia Clínica: Cuatro años antes de su primer ingreso, le aparecieron en la espalda y extremidades inferiores, unas lesiones eritematosas, redondeadas, de uno a tres centímetros de dimensiones, muy pruriginosas y persistentes. Un año más tarde, se desarrollaron lesiones eritematoexudativas, que se distribuían de forma irregular por toda la superficie cutánea. Posteriormente, fueron apareciendo tumores, también dispersos, pero con cierta preferencia por la cara. Durante todo este tiempo, persistió el prurito. Fue tratada con esteroides tópicos sin gran resultado, y radiados dos tumores

de la espalda, que sí involucionaron.

Exploración: Presentaba en diversos puntos de la superficie cutánea, placas eritematoexudativas de aspecto eczematoide y hasta tres centímetros de dimensiones, áreas de piel hiperpigmentada, y, tanto sobre estas lesiones como sobre piel sana, tumores eritematosos, redondeados, de uno a tres centímetros de diámetro, de superficie descamativa, en algunos erosionada, y de consistencia blanda. Estos tumores eran más numerosos en la cara, donde asentaban en la frente, párpados, mejillas, piel del labio superior y mentón -fig 54-. No se palparon adenopatías ni organomegalias, y el resto de la exploración general no descubrió otras alteraciones.

Exploraciones Complementarias:

Hemafes 4.620.000; Hemoglobina 14'9 gr%; Hematocrito 43'1%.

Leucocitos 6.100: P-61, C-1, L-34, E-2, B-1 y M-1.

Plaquetas 280.000.

VSG 4 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

Proteínas totales 7'30 gr%; Albúmina 3'19, alfa1 0'41, alfa2 0'83, beta 1'25 y gammaglobulinas 1'62.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia -nº 2.084- de placa en flanco izquierdo:

Epidermis: Acantopapilomatosis. Formación de microabscesos de Pautrier por células micóticas de pequeño y mediano tamaño, encontrándose el resto de la epidermis prácticamente libre de exocitosis.

Dermis: Infiltrado en banda superficial. Más profundamente, infiltrados perifoliculares y perivasculares discretos. Ligera exocitosis folicular salpicada de células micósicas. No mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, sobre todo, células micósicas de pequeño y mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000. Antihistamínicos por vía oral. Aplicación tópica de una crema de fluocortolona. Betametasona, 1'5 mg diarios por vía oral. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios por vía oral, hasta un total de 8'20 gr, y, posteriormente, azatioprina -IMUREL-, 100 mg diarios también orales, hasta un total de 6'60 gr.

Evolución: Desapareció el prurito, e involucionaron las placas infiltradas eritematoexudativas y los tumores. La ciclofosfamida ocasionó alopecia difusa y cierta repercusión sobre el cuadro hemático -leucopenia de 3.900-. Dada de alta en febrero de 1.973, se le indicó continuar con 30 mg diarios de prednisona por vía oral, y 25 mg parenterales, una vez por semana, de ácido 4-amino-N10-metil-pteróilglutámico -METHOTREXATE-.

Controles Posteriores: Estuvo ingresada en otras tres ocasiones:

En noviembre de 1.973, las lesiones preexistentes habían empeorado, y se observaron nuevas placas y tumores. Las determinaciones analíticas no difirieron notablemente del anterior ingreso. Se prescribió tratamiento con 200 mg diarios de ciclofosfamida y

aplicación de una crema de valerato de betametasona al 0.1%, mejorando las lesiones.

En marzo de 1.974, persistían las lesiones, aunque menos infiltradas. Presentaba una flebitis en el muslo derecho. Se practicó una segunda biopsia cutánea:

Biopsia -nº 2.572- de placa en plano de flexión de antebrazo derecho:

Epidermis: Hiperqueratosis ortoqueratósica. Acantopapilomatosis. No exocitosis.

Dermis: Infiltrados en dermis superficial, preferentemente perivasculares, que no llegaban a constituir una banda, aunque mostraban tendencia a ello. Más profundamente, los infiltrados disminuían en intensidad, y también se disponían en torno a los anexos, pero sin ocasionar exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y polimorfonucleares, y, predominantemente, células micóticas de pequeño y mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Durante este ingreso, no se administraron citostáticos, sino exclusivamente corticoides: 40 mg parenterales de metilprednisolona. La flebitis, se trató con antibióticos y antiinflamatorios. En posteriores revisiones efectuadas en régimen de consulta externa, se disminuyó progresivamente la dosis de metilprednisolona.

En octubre de 1.974, ingresó por cuarta vez, por nueva agravación. Las placas eritematoexudativas, se habían extendido por áreas mucho más amplias -fig 55-. Presentaba mal estado general, con marcada astenia, e

impresionaba de enfermedad grave. Analíticamente, destacaban eosinofilitias de hasta 15, glucemia basal de 160 mg% y glucosuria de 17 gr en 24 horas -diabetes esteroidea-. Se realizaron diversos tratamientos con antisépticos y corticoides tópicos, corticoides por vía general -hasta 60 mg diarios de metilprednisolona-, y algunos citostáticos: Ciclofosfamida, clorambucil -LEUKERAN- y p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN-. También se radiaron seis tumores: dos en la frente, uno en la mejilla izquierda, uno en la ceja izquierda, uno en el mentón y uno en la axila izquierda. D. T. de 400 a 1.000 rads por campo, en sesiones de 75 a 200 rads -Kv 43 y 50, D. F. P. 15 y 30 cm-. No se consiguió detener la evolución inexorable de la enfermedad. Progresivamente, el estado general fue deteriorándose, con fiebre, astenia, anorexia aún más acentuada, y desarrollo de numerosas complicaciones infecciosas -erisipela, otitis bilateral, absceso glúteo derecho e infección urinaria-. Las determinaciones analíticas, mostraron anemia -3.000.000 de hematíes-, leucopenia -3.000 leucocitos- e hipoproteíнемia -5'7 gr% de proteínas totales, con 2'62 de albúmina y 0'77 de gammaglobulinas-. El paciente, entró en un estado de postración intensa, y falleció rápidamente.

Necropsia -nº 141/75 del archivo de Anatomía Patológica-:

Diagnóstico: MF con extensión a hígado.

1º.- Piel: Placas infiltradas y tumores, cuyas características macroscópicas ya se han expuesto.

Microscópicamente, los tumores estaban constituidos

por proliferaciones de células micósicas, preferentemente de gran tamaño.

2º.- Hígado: Color pardoamarillento. Consistencia blanda. Peso 2.200 gr -normal I.450 a I.500 gr-. Al corte, múltiples focos amarillentos, de hasta I'5 cm, y parénquima de aspecto grasoso.

Microscópicamente, se observaba una desaparición completa de todo el parénquima, y conversión de todos los hepatocitos en vacuolas de grasa, con el núcleo rechazado y pegado a la membrana citoplasmática. Correspondería, este cuadro, a una metamorfosis grasa masiva del hígado. Entre los hepatocitos vacuolizados, existían algunos nidos de células micósicas de gran tamaño -fig 56 y 57-.

Causa de muerte: Metamorfosis grasa masiva del hígado.

Comentario: Paciente ingresada por primera vez en nuestro servicio, a los cuatro años de iniciarse clínicamente la enfermedad. Presentaba una MF, forma de ALIBERT, ya en estadio tumoral o III. La biopsia de una placa, permitió observar los característicos microabcesos de Pautrier, y un infiltrado dérmico en banda superficial, constituido por células micósicas, pero, también, por algunos eosinófilos y polimorfonucleares. Con la administración de diversos corticoides y citostáticos, sólo se obtuvieron mejorías ligeras y de corta duración, además de ocasionar diabetes mellitus los primeros, depresiones hemáticas los segundos, y favorecer ambos, numerosas complicaciones infecciosas. Durante su último ingreso, la paciente sufrió una agravación de la sintomatología, con grave afectación del estado

general, y falleció en postración intensa. La necropsia, mostró, junto a la afectación cutánea por la MF, una involución grasa masiva del hígado -quizás motivada por los citostáticos-, que clínicamente pasó desapercibida, así como micrometástasis hepáticas de células micósicas grandes.

CASO Nº 17

J. M. G. -H* nº 2.279-, varón de 34 años, casado, de profesión agricultor, natural de San Nicolás de Torentino -Las Palmas de Gran Canaria- y con domicilio en Tenerife.

Ingresado en nuestro servicio desde el 2 de febrero de 1.973 hasta el 21 de febrero de 1.973, desde el 24 de agosto de 1.973 hasta el 15 de septiembre de 1.973, desde el 6 de mayo de 1.976 hasta el 20 de junio de 1.976 y desde el 3 de mayo de 1.977 hasta el 5 de julio de 1.977.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores, cuatro hermanos y un hijo vivían sanos.

Antecedentes Personales: A los 29 años, cólico nefrítico derecho, con expulsión de un cálculo. Episodios diarreicos frecuentes.

Historia Clínica: Tres años antes de su primer ingreso, le aparecieron en el dorso de ambos pies, una lesiones eritematoparduzcas, descamativas, que, progresivamente y sin acompañarse de sintomatología subjetiva alguna, fueron aumentando de tamaño, para, finalmente,

permanecer estacionarias. Durante el año que precedió a su ingreso, otras lesiones similares, fueron interesando diversos puntos de la superficie cutánea. Realizó tratamiento con diversos corticoides en aplicación tópica y por vía general, obteniéndose como único resultado, un aclaramiento de la coloración oscura de las lesiones.

Exploración: Presentaba en caras laterales del cuello, plano anterior del tórax, caderas -fig 14-, abdomen, pubis, tercio superior de la espalda, región lumbar, axilas, hombros, flexuras de codos, regiones glúteas, caras internas de los tercios superiores de ambos muslos, huecos poplíteos y dorso de pies, con cierta simetría, unas placas eritematoparduzcas, redondeadas, de varios centímetros de dimensiones, de superficie ligeramente descamativa, algo atrófica, con telangiectasias y zonas de hiperpigmentación, que le daban un aspecto poiquilodérmico. A la palpación, se mostraban sólo ligeramente infiltradas. No se apreciaron adenopatías, organomegalias, ni otras alteraciones, y el paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 5.250.000; Hemoglobina 15'3 gr%; Hematocrito 47'6%.

Leucocitos 5.400: P-48, C-I, L-38, E-3, B-3 y M-7.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia, urea, colestерina, lípidos totales, triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres, ASLO, uricemia, fosfatasa ácida y alcalina, colemias, protrombina, GOT, GPT, LDH, calcemia, fosfatemia, sodio, cloro y potasio normales.

Proteínas totales 7'3 gr%: Albúmina 3'95, alfa1 0'41, alfa2 0'40, beta 1'06 y gammaglobulinas 1'45.

Reacción de Waaler-Rose, reacción del látex, fenómeno L. E., anticuerpos antinucleares, VDRL y FTA-AHS negativos.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G.: Alteraciones de la repolarización ventricular.

Biopsia -nº 2.158- de placa en plano de extensión del brazo derecho:

Epidermis: Atrofia discreta. Exocitosis mínima de células micósicas de pequeño y mediano tamaño, pero que en algunos puntos, se agrupaban, constituyendo microabcesos de Pautrier.

Dermis: Denso infiltrado en banda superficial, en estrecho contacto con la epidermis o, aun, "mordiéndola" en algunas zonas. Más profundamente, infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular salpicada de algunas células micósicas similares a las halladas en epidermis. No mucinosis folicular. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño y mediano tamaño. Melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Fluocortolona tópica en cura oclusiva.

Evolución: Como única modificación, las lesiones desaparecieron, pero no se apreció otra mejoría. A las tres semanas de su ingreso, el paciente fue dado de alta, indicándosele continuar el mismo tratamiento.

Controles Posteriores: Volvió a ingresar en nuestro servicio en otras tres ocasiones:

En agosto de 1.973, habiendo transcurridos seis meses desde que fue dado de alta, las lesiones se encontraban en situación estacionaria, si acaso, menos hiperpigmentadas. No habían aparecido nuevas lesiones. El control analítico resultó normal. Se recomendó continuar el mismo tratamiento.

En mayo de 1.976, permanecía en igual estado. Se realizaron:

Biopsia -nº 10.321- de placa en cadera derecha:

Epidermis: Focos de paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Denso infiltrado en banda superficial, que contactaba con la epidermis. Más profundamente, infiltrados perivasculares y periglandulares. No imágenes foliculares valorables. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Medulograma esternal: Serie roja de morfología normal. Megacariocitos en cantidad normal. Serie granulocítica con discreta eosinofilia madura. Sistema reticulo-histiocitario con aumento de células plasmáticas y linfocitos maduros -estímulo del sistema inmunocompetente-. No células anormales.

En este ingreso, se inició tratamiento tópico con mostaza nitrogenada -MUSTARGEN-, según pauta preconizada por VAN SCOTT. Coincidiendo con la cuarta microdosis intravenosa -del total de cinco-, para inducir una

tolerancia inmunológica, se comenzaron las aplicaciones de mostaza, en principio, diariamente. La primera se efectuó el día 2 de junio. A los ocho días, intensa descamación furfurácea de todas las placas. Cuatro días después, enrojecimiento y prurito en algunas placas, por lo que se estableció un descanso cada tercer día. El 18 de junio, todas las placas y piel circundante, desarrollaron una reacción eritematoedematosa, con prurito intenso, que cedió con antihistamínicos. Seis días más tarde, y a las ocho horas de una nueva aplicación de mostaza, le aparecieron grandes habones, tanto en las placas como fuera de ellas, en algunas zonas donde no se había aplicado la solución, con angioedema en cara y mano derecha, junto a fiebre de 39'5° C°. Una nueva aplicación, limitada a las lesiones, se siguió a las siete horas, de una reacción urticariana restringida a las áreas de aplicación, que, además, en el tórax, dibujaba los regueros de la solución, al deslizarse esta desde las zonas tratadas -motivo de una publicación: SANCHEZ YUS y cols, I.977-. Posteriormente, desarrolló un eczema de contacto a la mostaza -fig 70-. Se suspendió definitivamente la mostaza, que, sin embargo, permitió una mejoría clínica de las placas, con descamación y disminución del grado de eritema e infiltración, según pudo apreciarse el día 20 de julio, en que fue dado de alta. Se le indicó continuar con aplicación tópica de esteroides. Una biopsia, practicada poco antes de ser dado de alta, mostró que también se había producido una mejoría histológica:

Biopsia -nº 10.429- de placa en cadera derecha: Difería de la anterior, realizada en la misma localización

-nº 10.321-, por la ausencia de acantopapilomatosis y de exocitosis epidérmica destacable, y, también, por el infiltrado dérmico, que, aunque en banda, era menos intenso y con numerosos eosinófilos -fig 15 y 16-.

En mayo de 1.977, a los once meses del alta anterior, ingresó por cuarta vez. Se encontraba en similar situación. Se realizaron pruebas de contacto a la mostaza -incluyendo la dilución a que se aplica tópicamente en la pauta de VAN SCOTT-. A las 24 horas, se había producido eritema, edema y vesiculación -fig 71-. A las setenta y dos horas, se biopsió una de las lesiones correspondientes a las pruebas, observándose el cuadro histopatológico del eczema de contacto -Biopsia nº II.207-. Se confirmaba, por lo tanto, el desarrollo de una sensibilización a la mostaza. Por último, se practicó otra biopsia de la placa situada en la cadera derecha:

Biopsia -nº II.241-: Hallazgos histopatológicos superponibles a los de la última biopsia efectuada de esta misma lesión -nº 10.439-, salvo por existir una hiperpigmentación de la basal, y no apreciarse eosinófilos ni células micóticas de mediano tamaño en los infiltrados.

Desde entonces, no se ha vuelto a prescribir tratamiento alguno, persistiendo, en los controles efectuados en régimen de consulta externa, la mejoría conseguida en el primer ingreso.

Comentario: Paciente con una MF en placas infiltradas de aspecto poiquilodérmico. Durante siete años, las lesiones no se modificaron de forma destacable - ¿por acción de la luz solar, tan constante en las Islas

Canarias? -. Fracasó la inducción de la tolerancia inmunológica a la mostaza, pues, al realizar las aplicaciones cutáneas, se desarrolló una urticaria de contacto y, posteriormente, un eczema de contacto. No obstante, con las aplicaciones efectuadas, se observó una mejoría clínica e histológica de las lesiones.

CASO Nº 18

J. L. R. -Hª nº 2.310-, varón de 60 años, casado, de profesión vidriero, natural de Cenicientos -Madrid- y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 27 de marzo de 1.973 hasta el 17 de abril de 1.973 y desde el 16 de septiembre de 1.976 hasta el 7 de diciembre de 1.976.

Antecedentes Familiares: Padre falleció a los 65 años de carcinoma gástrico. Madre falleció a los 55 años en insuficiencia renal por nefropatía no especificada.

Cinco hermanos: Dos fallecieron en la infancia; de los tres que vivían, uno había sido intervenido de carcinoma de laringe, una hermana fue nefrectomizada por tuberculosis renal y el tercero vivía sano. De cuatro hijos, uno padecía asma bronquial y tres vivían sanos.

Antecedentes Personales: Amigdalectomizado a los 23 años. Intervenido de sinusitis en tres ocasiones, y de pólipos nasales ocho veces, la primera a los 40 años. Diagnosticado de litiasis renal a los 40 años, habiendo padecido cinco cólicos nefríticos, el último seis meses antes de su primer ingreso. Intervenido de hernia

inguinal derecha a los 45 años. Diagnosticado de glaucoma a los 57 años. Diagnosticado de asma bronquial extrínseco e hipertensión arterial esencial a los 58 años. Intervenido de hidrosadenitis a los 59 años.

Historia Clínica: Diez años antes de su primer ingreso, comenzó con prurito generalizado, aunque más acentuado en axilas e ingles. Progresivamente, la piel se fue enrojeciendo y haciéndose ligeramente descamativa. El prurito se mantuvo constante, y aun incrementándose durante las primaveras. Fue tratado, sin éxito destacable, con antihistamínicos y corticoides por vía general, y, en una ocasión, con metronidazol, por haberse determinado lamblías en heces. Tres meses antes de su ingreso, le aparecieron en región pectoral derecha, axila derecha y cara interna del brazo derecho, unas lesiones eritematoanaranjadas, que alcanzaron considerable tamaño. Progresivamente, fue perdiendo el vello axilar, torácico y pubiano.

Exploración: Presentaba un discreto eritema generalizado, con piel ligeramente infiltrada y finamente descamativa en algunas zonas. En región pectoral derecha, axila derecha y cara interna del brazo derecho, placas eritematoanaranjadas, irregularmente redondeadas, de hasta 20 cm de dimensiones, existiendo a su nivel, un mayor grado de infiltración. Tórax, axilas y pubis, desprovistos de vello. No se palpaban adenopatías ni organomegalias, y en el resto de la exploración, sólo destacaban algunos roncus y sibilancias diseminados por ambos campos pulmonares, y una tensión arterial de 20/10. A pesar de la extensión del cuadro dermatológico, el paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.780.000; Hemoglobina 15'2 gr%; Hematocrito 46'8%.

Leucocitos 8.400: P-64, C-2, L-23, E-8 y M-3.

Plaquetas 260.000.

VSG 25 a la primera hora.

Glucemia, urea, colessterina, uricemia, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, LDH, calcemia y fosfatemia normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Aclaramiento de creatinina normal.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica e hipertrofia ventricular izquierda compatible con cardiopatía hipertensiva.

Espirometría: Bronconeumopatía obstructiva.

E. C. G.: Bloqueo parietal de conducción ventricular izquierda. Hemibloqueo anterior.

Urografía: Litiasis renal bilateral.

Exploración oftalmológica: Glaucoma crónico simple.

Biopsia -nº 2.237- de espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Atrofia discreta. Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica. No exocitosis.

Dermis: En dermis superficial, vasodilatación y focos infiltrativos que no llegaban a constituir una banda continua. En dermis media, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales. No exocitosis ni mucinosis follicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y células micóticas de pequeño tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia nº 2.238- de placa más infiltrada en lado izquierdo de la espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Atrofia. Incipiente exocitosis a nivel de algunas zonas de la basal y, en un punto, pequeño microabceso de Pautrier, constituido por células micóticas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Importantes focos de infiltración en la dermis superficial, sin llegar a constituir una banda continua, y separados de la epidermis por una estrecha franja de colágeno. Más profundamente, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales. No exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, algunos linfocitos de aspecto normal, histiocitos, aislados eosinófilos y polimorfonucleares y, predominantemente, células micóticas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Antihistamínicos y corticoides por vía general. Aplicación tópica en cura oclusiva, de una crema de acetónido de fluocinolona al 0'01%.

Evolución: A la semana de iniciar este tratamiento, disminución notable del grado de infiltración de las lesiones, del eritema y de la descamación, pero persistencia del prurito.

Controles Posteriores: El paciente fue asistido en varias ocasiones, en régimen de consulta externa. Continuaba la mejoría de las lesiones, aunque el prurito se mostraba resistente.

En junio de 1.976, recidiva de la eritrodermia, con los mismos caracteres que anteriormente. De nuevo ingresado, no presentaba modificación de la alopecia y



- 151 -

tampoco se palparon adenos ni organomegalias. Analíticamente, destacaba una leucocitosis de 10.700 a 12.500, con 13 a 24 linfocitos y 0 a 10 eosinófilos. En una determinación, se registró un 1% de células con núcleo cerebriforme, típicas de Sézary. LDH 296 u. -normal 100 a 225-.

Proteínas totales 7'5 gr%: Albúmina 4'16, alfa1 0'27, alfa2 0'67, beta 1'10 y gammaglobulinas 1'31.

Inmunoglobulinas: IgG 800 mg%.

IgA 230 mg%.

IgM 95 mg%.

IgD menos de 1 mg%.

IgE -por radioinmunoanálisis- más de 4.000 u.i./ml.

TTL: Transformación espontánea 2%.

Transformación con PHA 80%.

Linfocitos B -por fluorescencia- 10%.

Linfocitos T -por rosetas- 28%.

Linfocitos nulos 62%.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.

Candidina negativa.

Tricofitina negativa.

Estreptoquinasa-estreptodornasa
negativa.

Sensibilización a DNCB negativa.

Biopsia -nº 10,547- de región interescapular -eritrodermia-:

Epidermis: Ligeramente atrófica. No exocitosis.

Dermis: Denso infiltrado en banda superficial, separado de la epidermis por una fina franja de colágeno no infiltrada. En dermis media, discretos infiltrados

.../...

perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular de algunas células micósicas de pequeño y mediano tamaño aisladas. No mucinosis folicular. Citología: Constitúan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. También se observaron, algunos eosinófilos. Melanófagos en dermis superficial.

Medulograma esternal: Serie roja normal. Serie granulocítica con eosinofilia evidente, fundamentalmente madura. Infiltración linfoplasmática de elementos maduros. No se observaron células de núcleo cerebriiforme. Médula con estímulo del sistema inmunocompetente.

Se realizó tratamiento con mostaza nitrogenada -MUS-TARGEN-, según pauta preconizada por VAN SCOTT. Previa inducción de la tolerancia inmunológica, mediante microdosis intravenosas, se iniciaron aplicaciones cutáneas a días alternos. Al mes y medio, la eritrodermia había desaparecido, persistiendo algunas lesiones eritematosas de pequeño tamaño y cierto prurito. Se continuó entonces, con aplicaciones bisemanales y una crema de valerato de betametasona al 0'1% para aliviar el prurito. Se realizó un control histológico, con el siguiente resultado:

Biopsia -nº 10.785- de lado izquierdo de la espalda -eritrodermia-:

Epidermis: Mismos hallazgos que en la biopsia precedente de la misma localización -nº 10.547-.

Dermis: Difería de la precedente, en que el infiltrado en banda era menos intenso, no se observaron folículos, y, tampoco, células micósicas de gran tamaño, sólo

de pequeño y mediano tamaño.

En diciembre de 1.976, fue dado de alta, indicándosele continuar con una aplicación semanal de mostaza nitrogenada.

Con esta pauta, se mantuvo bajo control externo, hasta abril de 1.977. Continuaron apareciendo pequeñas lesiones eritematosas, una de las cuales, en plano de extensión del muslo derecho, fue biopsiada -nº II.II9-, observándose una histología similar a la anterior -nº IO.785-, a la que habría que añadir, la presencia de algunos polimorfonucleares. Se aumentó la frecuencia de las aplicaciones de mostaza, a días alternos, y, en los dos meses siguientes, desaparecieron completamente las lesiones. De nuevo, se pasó a una aplicación semanal, habiendo permanecido asintomático hasta la actualidad. En este paciente, no se produjo pigmentación morena de la piel por la mostaza nitrogenada.

Comentario: Prurito generalizado y posterior desarrollo de una eritrodermia con alopecia de tórax, axilas y pubis, pero que, todavía, no se acompañaba de adenopatías. Histológicamente, se trataba de una MF. En sangre periférica, se determinó una célula de Sézary por cada 100 leucocitos, insuficiente para referirnos a un SS. Eosinofilia periférica y medular. Una IgE superior a 4.000 u.i./ml, no resulta valorable en relación a la MF por padecer el paciente asma bronquial. Destaca un alto porcentaje de linfocitos nulos. La negatividad de las pruebas intradérmicas con diversos antígenos microbianos, y la imposibilidad de sensibilizar al paciente con DNCB, parecen indicar una situación inmunitaria celular deficiente. Respecto al tratamiento con aplicaciones

de mostaza nitrogenada, se obtuvo una buena respuesta, desapareciendo completamente las lesiones y encontrándose asintomático hasta la actualidad. La frecuencia con que se efectúan las aplicaciones, debe disminuirse gradualmente. Así, en este paciente, al pasar de una aplicación a días alternos a una aplicación bisemanal, continuaron apareciendo algunas lesiones, que obligaron de nuevo a aplicaciones alternas, para, una vez desaparecidas las lesiones, poder pasar a aplicaciones semanales.

CASO Nº 19

R. R. C. -Hª nº 2.315-, hembra de 57 años, casada, de profesión sus labores, natural y con domicilio en Ciudad Real.

Ingresada en nuestro servicio desde el 2 de abril de 1.973 hasta el 9 de mayo de 1.973.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de accidente cerebrovascular. Madre falleció de accidente traumático. Cinco hermanos: Tres fallecieron de cardiopatías no especificadas, una hermana de posible embolia pulmonar y otra de bronconeumonía. Ocho hijos: Siete fallecieron en la infancia y uno vivía sano.

Antecedentes Personales: A los 29 años, anexectomía izquierda, desconociendo la causa. Bronquitis crónica desde los 47 años. Menopausia a los 55 años; anteriormente, dismenorrea frecuente. Había tenido un embarazo extrauterino y un aborto.

Historia Clínica: Cinco años antes de su ingreso, le aparecieron en abdomen, unas lesiones oscuras, de coloración ceniza, del tamaño de una palma de la mano, que no se acompañaban de sintomatología subjetiva alguna, y que desaparecieron lentamente sin tratamiento. Tres años más tarde, le aparecieron en la misma localización, una lesiones eritematoparduzcas, redondeadas, de tres o cuatro centímetros de dimensiones, que no hacían relieve apreciable sobre la piel sana, y que permanecieron estacionarias unos cinco meses. Posteriormente, comenzaron a infiltrarse, aumentaron de tamaño, aparecieron nuevas lesiones, confluyeron y se extendieron también a espalda. Algunas, regresaron por el centro y crecieron por la periferia, dando lugar a formas circinadas. El proceso ya se acompañó de prurito intenso. En los últimos meses, se afectaron las extremidades. Realizó tratamiento con corticoides tópicos, y corticoides y antihistamínicos por vía general, con escaso resultado.

Exploración: Presentaba en abdomen, espalda, axilas, pliegue del codo derecho y extremidad inferior derecha, unas placas eritematoparduzcas o amarillentas, redondeadas, de 3 a 10 cm de dimensiones, muy numerosas, sobre todo en abdomen y espalda, llegando, en esta última localización, a ocupar casi toda la región lumbosacra. Algunas, por curación central y extensión periférica, mostraban una forma anular o circinada -fig 8-. La infiltración de estas lesiones, hacía que apareciesen sobre elevadas sobre la piel sana. No presentaba tumores. No se palpaban adenopatías ni organomegalias, ni se descubrieron otras alteraciones. La paciente mantenía

buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.940.000; Hemoglobina 15'2 gr%; Hematocrito 46'5%.

Leucocitos 7.800: P-52, C-3, L-37, E-2, B-2 y M-4.

Plaquetas 245.000.

VSG 15 a la primera hora.

Glucemia, urea, protrombina, fosfatasas ácida y alcalina, colemias, GOT, GPT y retención de bromosulfotaleína normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia nº 2.246- de placa en axila izquierda:

Epidermis: Presencia de microabcesos de Pautrier, con células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño -fig 9-. El resto de la epidermis, se encontraba prácticamente libre de exocitosis.

Dermis: Importante infiltrado en banda superficial, que contactaba estrechamente con la epidermis. Más profundamente, discretos infiltrados perivasculares y perifoliculares. Exocitosis folicular salpicada de células micóticas. Mucinosi folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Biopsia nº 2.282- de placa en flanco derecho: Histopatología superponible a la de la anterior biopsia, excepto que no se apreció mucinosi en las escasas imágenes foliculares visibles en los cortes.

Tratamiento: Aplicación tópica en cura oclusiva, de

una crema de acetónido de fluocinolona al 0'025%. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios por vía oral.

Evolución: La paciente mejoró notablemente. Disminuyó la infiltración de las lesiones, pero no llegaron a resolverse completamente. A las cinco semanas de su ingreso, fue dada de alta, indicándosele continuar con el mismo tratamiento tópico, y suspendiéndose la ciclofosfamida por la aparición de vómitos.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Paciente de 57 años, que presentaba una MF en el estadio de placas infiltradas, de cinco años de evolución. La histopatología de estas lesiones, resultó característica: Microabcesos epidérmicos de Pautrier, e infiltrado dérmico en banda superficial, constituido por células micóticas y algunos eosinófilos. Se consiguió una buena respuesta, a la aplicación tópica de esteroides y administración de 200 mg diarios de ciclofosfamida. Mejoría que no fue controlada posteriormente.

CASO Nº 20

R. F. M. -Hª nº 2.327-, hombre de 47 años, casado, de profesión sus labores, natural de Barcelona y con domicilio en Benidorm -Alicante-.

Ingresada en nuestro servicio desde el 27 de abril de 1.973 hasta el 20 de junio de 1.973 y desde el 6 de julio de 1.973 hasta el 13 de noviembre de 1.973.

Antecedentes Familiares: Padre falleció, pero no

conocía la causa. Madre padecía hipertensión arterial. Tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Amigdalectomía a los 8 años. Desde los 17 años, varices de extremidades inferiores, siendo intervenida quirúrgicamente del lado izquierdo. A los 45 años, histerectomía por mioma uterino y anexectomía izquierda por quiste ovárico.

Historia Clínica: Siete años antes de su primer ingreso, le aparecieron de forma diseminada por gran parte de la superficie cutánea, unas lesiones eritomatosas, redondeadas y algo pruriginosas. Desaparecían con la aplicación tópica de esteroides, pero recidivaban al poco tiempo. En el último año, las lesiones se hicieron persistentes, aumentaron de tamaño e infiltraron en mayor grado, haciendo relieve sobre la piel sana. Al mismo tiempo, aparecieron otras nuevas y se intensificó el prurito, aunque nunca fue muy acentuado.

Exploración: Presentaba en tórax, abdomen, espalda, flancos, axila izquierda, dorso de manos, periné, muslos y fosa poplíteica derecha, unas placas eritematosas, algunas descamativas, redondeadas, ovaladas o alargadas, de hasta quince centímetros de dimensiones, de contornos bien delimitados. Estaban infiltradas en diverso grado, algunas muy sobreelevadas, casi tumorales o, realmente, tumorales -fig 5-. No se palparon adenopatías ni organomegalias, ni se descubrieron otras alteraciones, y la paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 4.390.000; Hemoglobina 14'2 gr%.

Leucocitos 7.000: P-75, C-3, L-29, E-I y M-2.

Plaquetas 270.000.

VSG 14 a la primera hora.

Glucemia, urea, colesteroína, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, retención de bromosulfotaleína, calcemia, sodio, cloro y potasio normales.

Proteínas totales 7'9 gr%: Albúmina 4'24, alfaI 0'31, alfa2 0'97, beta I'28 y gammaglobulinas I'I.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia nº 2.252 de tumor en plano anterior del tórax:

Epidermis: Atrofia. Exocitosis de células micósicas, constituyendo pequeños microabcesos de Pautrier.

Dermis: Completamente invadida por una proliferación de células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño -fig 6 y 7-. Superficialmente, la proliferación contactaba con la epidermis. En dermis media y profunda, las células micósicas se disponían entre las fibras de colágeno. Se diferenciaron algunas mitosis. No se distinguieron folículos pilosebáceos. Citología: Además de células micósicas, se diferenciaron algunos linfocitos de aspecto normal, histiocitos y muy escasos eosinófilos. Presencia de melanófagos en dermis superficial. Las tinciones de Giemsa y Papanicolau, permitieron, en las improntas efectuadas de este tumor, una mejor observación, de los núcleos irregulares, a veces monstruosos, propios de las células micósicas.

Biopsia nº 2.252 de placa en muslo derecho:

Epidermis: Ligera atrofia. Exocitosis salpicada de algunas células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Dermis: Denso infiltrado en banda superficial, contactando estrechamente con la epidermis. En resto de la dermis y parte superior de la hipodermis, infiltrados perivasculares. No se observaron anexos. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000. Aplicación tópica de antibióticos. Prednisona, 40 mg diarios por vía general y, posteriormente, 40 mg diarios de metilprednisolona. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios por vía oral, hasta un total de 6.400 mg.

Evolución: Con la administración de corticoides y citostáticos, se consiguió una gran mejoría de las lesiones. Disminuyó el grado de eritema, que fue sustituido por hiperpigmentación. También la infiltración de las placas, aunque parcialmente. Se registró una reacción erisipelatoide en dos lesiones. Se suspendió la administración de ciclofosfamida, por afectación del cuadro hemático -3.300 leucocitos y 115.000 plaquetas-.

Controles Posteriores: A las dos semanas de haber sido dada de alta, reingresó por agravación del cuadro cutáneo. Las placas situadas en axila izquierda, hombro izquierdo, región submamaria derecha, lado derecho del abdomen, periné y cara interna del torcio superior del muslo izquierdo, aparecían muy infiltradas. Otras placas, en tórax y espalda, continuaban clínicamente casi curadas. El resto de las lesiones, se encontraban

algo más infiltradas o, prácticamente, nada modificadas. Analíticamente, presentaba una discreta anemia, normalización de los leucocitos, y función hepática sin alteraciones. Se registró una diabetes esteroidea, que obligó a disminuir la dosis de metilprednisolona, desde los 40 mg diarios mantenidos desde su anterior ingreso, a 24 mg diarios, y a instaurar un régimen dietético, con lo que desaparecieron los signos de diabetes. Se reanudó la administración de ciclofosfamida, que, al alcanzar una dosis total de 3.900 mg, debió de nuevo suspenderse, por afectación hemática -2.500 leucocitos-. Al poco tiempo, desarrolló una hepatitis, clínica y analíticamente -GOT 1.660 u.i., GPT 1.960 u.i.-, muy florida. Durante dos meses y medio, mantuvo reposo y siguió un régimen dietético de protección hepática, curando la hepatitis. También, durante este ingreso, se radiaron las placas más infiltradas -algunas ya de carácter tumoral-, que en número de seis, han sido referidas anteriormente: D. T. por placa de 300 a 1.400 rads en un sólo campo, en sesiones de 50 a 200 rads, una a tres veces por semana -Kv 50, D. F. P. 30 cm-. Se realizó una tercera biopsia cutánea:

Biopsia nº 2.412- de placa en plano anterior del tórax:

Epidermis: Marcada atrofia. Hiperpigmentación de la basal. No exocitosis.

Dermis: En dermis superficial y parte superior de la dermis media, intenso infiltrado en banda, separado de la epidermis por una fina franja de colágeno, respetada por la infiltración. Más profundamente, infiltrados perivasculares y perianexiales. No exocitosis en las

escasas imágenes foliculares observadas. No mucinosis folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Melanófagos en dermis superficial.

A pesar de los diversos tratamientos anteriormente referidos, continuaron apareciendo nuevas lesiones cutáneas. El estado general de la paciente, fue agravándose progresivamente, hasta el fallecimiento. No se practicó necropsia.

Comentario: Se trata de un caso de MF clásica o forma de ALIBERT-BAZIN. Cuando la paciente ingresó por primera vez en nuestro servicio, presentaba numerosas placas infiltradas, algunas de carácter tumoral. Se encontraba, por lo tanto, en un estadio III. Aunque, la administración de corticoides y citostáticos, se siguió de mejoría clínica, no parece, en absoluto, que hayan prolongado la vida de esta paciente, además, no faltaron los efectos segundos indeseables, de estas drogas.

CASO Nº 21

A. G. L. -Hª nº 2.556-, varón de 80 años, soltero, tipógrafo jubilado, natural de Salamanca y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 27 de febrero de 1.974 hasta el 8 de julio de 1.974 y desde el 17 de agosto de 1.974 hasta el 23 de julio de 1.975.

Antecedentes Familiares: Padre falleció desconociendo la causa. Madre falleció de peritonitis por apendicitis perforada. Dos hermanos: Uno padecía una enfermedad mental y el otro vivía sano.

Antecedentes Personales: Brucelosis a los 18 años. Uretritis a los 20 años. Diagnosticado de úlcus gástrico a los 68 años. Estreñimiento crónico. Hernia inguinal izquierda. Fumador de unos cuarenta cigarrillos diarios.

Historia Clínica: Dos años antes de su primer ingreso, le aparecieron en miembros inferiores, preferentemente en planos externos, unas lesiones eritematoescamosas, redondeadas u ovaladas, de 2 o 3 cm de dimensiones por término medio, que no le ocasionaban prurito. Fue tratado con una medicación por vía oral que no recordaba, y con aplicación de pomada de fluocortolona. Las lesiones no mejoraron, sino que aún aumentaron de tamaño y aparecieron otras en la cara y en el tronco, al tiempo que comenzó con prurito. Seis meses antes de su ingreso, se desarrolló un tumor sobre una lesión preexistente en región superciliar derecha. Este tumor creció, provocándole sensaciones molestas y ligero dolor; posteriormente, se formaron fisuras en su superficie, dando salida a una secreción serohemática.

Exploración: Presentaba tres tipos de lesiones:

a.- Placas eritematoescamosas, nuda o muy ligeramente infiltradas, bien delimitadas, de formas variable y contornos redondeados, algunas policíclicas, con un componente de atrofia y telangiectasias en su superficie. Tamaño también variable, alcanzando

hasta 20 cm de dimensiones. Estas lesiones interesaban región pectoral derecha, región escapular derecha y extremidades inferiores, principalmente planos de extensión de muslos.

b.- Placas eritematoescamosas, muy infiltradas, que en algunos puntos llegaban a sobreelevarse hasta un centímetro. Las escamas de estas lesiones, gruesas y muy adheridas, eran mucho más llamativas que en el primer tipo de lesiones. Interesaban la cara, a nivel de las regiones frontal y temporal izquierda.

c.- En región superciliar derecha, tumor semiesférico, de 5 cm de diámetro, sobreelevado 3 cm, de superficie eritematosa con una grieta ocupada por una costra hemática, de consistencia dura y no adherido a planos profundos -fig 44-.

No se palpaban adenopatías. En tórax se auscultaban algunos estertores diseminados por ambos campos pulmonares. No organomegalias abdominales. Hernia inguinal izquierda.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.610.000; Hemoglobina 13'9 gr%; Hematocrito 43'3%.

Leucocitos 11.000: P-55, C-6, L-37, E-I y M-I.

Plaquetas 400.000.

VSG 42 a la primera hora.

Glucemia, urea, protrombina, GOT, GPT, sodio, cloro y potasio normales.

Proteínas totales 7'10 gr%; Albúmina 3'84, alfa1 0'31, alfa2 0'94, beta 1'13 y gammaglobulinas 0'88.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Lesiones apicales residuales, probablemente específicas.

E. C. G. normal.

Biopsia -nº 2.565- de tumor en región superciliar derecha:

Epidermis: En la muestra, sólo se observaron unos fragmentos epidérmicos, que ofrecían aspecto normal.

Dermis: Invasada en su totalidad, por una proliferación de células micóticas de mediano y gran tamaño, que contactaba con los fragmentos epidérmicos y rechazaba las fibras colágenas. Algunas de estas células se encontraban en mitosis. También se observaron, algunos linfocitos de aspecto normal e histiocitos. Ausencia de anexos en los cortes realizados.

Tratamiento: Prednisolona tópica en cura oclusiva. Metilprednisolona, 20 mg diarios por vía parenteral, y disminución progresiva de la dosis. Radioterapia de tumor en región superciliar derecha: D. T. 1.000 rads, en cinco sesiones de 200 rads a intervalos de cinco días -Kv 43, D. F. P. 30 cm-.

Evolución: Disminuyó el grado de infiltración y eritema de las placas. El tumor se aplanó.

Durante esta hospitalización, aparecieron otros seis tumores en: región superciliar derecha, dos en región temporal derecha, dos en mejilla derecha y uno en región mandibular derecha. Se resolvieron con la radioterapia, siguiendo el mismo programa que en el primer caso.

En julio de 1.974, fue dado de alta con notable mejoría.

Controles Posteriores: Cinco semanas más tarde,

reingresó por haberse desarrollado nuevos tumores en frente, regiones temporales, párpados superiores, dorso de la nariz, mejillas y extremidades inferiores. Estos tumores eran redondeados, de pequeño tamaño, el mayor de 2'5 cm de diámetro, de superficie eritemato-descamativa; algunos mostraban un contorno difuso, continuándose casi insensiblemente con la piel de alrededor. En toda la superficie cutánea, presentaba una fina descamación. En palmas y plantas, algunos puntos hiperqueratósicos. Distrofia de las uñas de los pies. No existía aumento de la pérdida de cabello. No se palparon adenopatías ni organomegalias. En ambos campos pulmonares, continuaban auscultándose estertores diseminados. Se practicó una segunda biopsia:

Biopsia -nº 2.791- de placa eritematoescamosa en espalda:

Epidermis: Presencia de pequeños microabcesos de Pautrier, de células micósicas de mediano y gran tamaño.

Dermis: En dermis superficial, focos de infiltración, preferentemente perivasculares, que no llegaban a constituir una banda continua. En las zonas donde la infiltración era más densa, solía contactar con la epidermis, y era a estos niveles donde se observaban los microabcesos de Pautrier. No imágenes foliculares valorables. Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, polimorfonucleares y, sobre todo, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Se efectuaron los siguientes tratamientos: 40 mgr

diarios de metilprednisolona por vía parenteral, y disminución progresiva de la dosis. Aplicaciones tópicas de mostaza nitrogenada en dos tumores. Citostáticos por vía general; sucesivamente: p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN-, 100 mg diarios; clorambucil -LEUKERAN-, 12 mg diarios; y ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios. Radioterapia de diez tumores: D. T. de 1.000 rads por tumor, según programa ya referido.

Aunque los tumores respondieron a la radioterapia, brotaron otros nuevos. Los citostáticos se mostraron ineficaces a las dosis señaladas en esta fase de la enfermedad, además, repercutieron sobre el cuadro hemático. El E. C. G., anteriormente normal, mostró distubios de la conducción auricular y de la repolarización ventricular. El estado general se fue deteriorando hasta obligar al paciente a guardar cama de forma permanente, falleciendo poco más tarde, de edema agudo de pulmón.

Necropsia -nº 71/75 del archivo de Anatomía Patológica-:

Diagnóstico: MF con extensión a tiroides, pulmón, corazón, hazo, riñón y próstata.

1º.- Tiroides: Parenquima infiltrado por células micósicas de mediano y gran tamaño, algunas en mitosis.

2º.- Pulmón: La mayor parte del parénquima se encontraba desestructurado. Zonas donde los alveolos estaban colapsados y los septos alveolares rotos. En las partes mejor conservadas, las luces alveolares aparecían ocupadas por un líquido grumoso eosinófilo.

Todos los vasos de pequeño y mediano calibre estaban repletos de hematíes. Focos de microhemorragias. Infiltración difusa de células micósicas de mediano y gran tamaño.

3º.- Corazón: La mayoría de las fibras tenían aspecto normal, pero, en pleno parénquima, existía destrucción de algunas zonas invadidas por células micósicas.

4º.- Bazo: Areas de necrosis y hemorragia. Paredes vasculares ligeramente engrosadas. Infiltración de células micósicas.

5º.- Riñón: Parénquima en general bien conservado. Túbulos y asas de Henle bien constituidos, con epitelio de revestimiento ordenado, excepto algunos pequeños focos de células micósicas que los destruyeron. Los glomérulos conservaban sus características.

6º.- Próstata: Desaparición casi completa de la estructura de este órgano, sustituida en gran parte por una masa tumoral de células micósicas de gran tamaño -fig 45-.

Con frecuencia, las células micósicas de estos infiltrados viscerales, habían adquirido caracteres de gran desdiferenciación, aclarándose los núcleos, engrosándose la membrana nuclear y disponiéndose la cromatina en una trama reticular. Salpicando estas células, que a menudo eran predominantes, se observaron algunas de núcleo grande y muy irregular o, en ocasiones, multinucleadas -fig 46-.

Causa de muerte: Edema agudo de pulmón.

Comentario: Paciente que fallece de edema agudo de pulmón, como complicación última de una MF de tres

años y medio de evolución. Cuando la enfermedad alcanzó el estadio tumoral, el desarrollo incesante de nuevos tumores neutralizó el buen resultado conseguido con la radioterapia en los tratados. Corticoides y citostáticos por vía general, se mostraron prácticamente ineficaces. Los hallazgos necrópsicos indican una extensión importante de la MF. Llama la atención, la infiltración del miocardio, que podría explicar los trastornos electrocardiográficos observados en el segundo ingreso, ya que un E. C. G. realizado un año y medio antes fue normal.

CASO Nº 22

C. N. C. -Hª nº 2.586-, hembra de 81 años, viuda, de profesión sus labores, natural de Ceuta y con domicilio en Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 3 de abril de 1.974 hasta el 1 de julio de 1.974.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de cardiopatía no especificada. Madre falleció a edad avanzada, desconociendo la causa. Un hermano padecía diabetes mellitus. Tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Diagnosticada de diabetes mellitus a los 78 años; desde entonces, seguía tratamiento con antidiabéticos orales y régimen dietético. No refería otras enfermedades de interés.

Historia Clínica: Siete años antes de su ingreso, comenzó con prurito generalizado, seguido de la

aparición de unas lesiones eritematoescamosas, que progresivamente se fueron extendiendo por toda la superficie cutánea, hasta configurar una eritrodermia. Fue diagnosticada de psoriasis eritrodérmica y tratada con corticoides por vía general desapareciendo el prurito.

Exploración: Presentaba una eritrodermia, más acentuada en la cara, donde la piel, finamente descamativa, tenía un aspecto atrófico. El resto del tegumento estaba infiltrado y edematizado, palpándose como empastado. Alopecia casi completa de cuero cabelludo. Hiperqueratosis palmoplantar con formación de grietas de fondo hemorrágico. Engrosamiento por hiperqueratosis del borde libre de las uñas y deslustramiento de las láminas ungueales. No adenopatías ni organomegalias. Conservación del estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 3.420.000; Hemoglobina 10'6 gr%; Hematocrito 32'4%.

Leucocitos 7.200: P-42, C-2, L-13, E-10, B-1, M-3 y 29 células de Sézary de gran tamaño.

Plaquetas 180.000.

VSG 50 a la primera hora.

Glucemia basal, urea, GOT y GPT normales. Curva de glucemia tras ingestión de 100 gr de glucosa patológica.

Proteínas totales 7'4 gr%: Albúmina 3'15, alfa1 0'35, alfa2 0'78, beta 1'17 y gammaglobulinas 1'95.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otras determinaciones, 9.800 a 10.500 leucocitos,

con 14 a 17 linfocitos, 12 a 28 eosinófilos y, en tres recuentos efectuados, 26, 28 y 29 células de Sézary. Radiografía de tórax normal.

Biopsia -nº 2.604- del plano anterior del muslo derecho -eritrodermia-:

Dermis: Hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Exocitosis salpicada y en microabscesos de Pautrier de células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño.

Dermis: Importante infiltrado en banda superficial, que contactaba estrechamente con la epidermis. Más profundamente, ligeros infiltrados perivasculares y perianoxiales. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No mucinosis folicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, fundamentalmente, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño, algunas en mitosis. Se observaban también numerosos hematíes extravasados.

Modulograma esternal: Buena celularidad global. Evidente hiperplasia de la serie roja, de carácter parcialmente macroblástico. Discreta plasmocitosis de células maduras. Eosinofilia. No imágenes de invasión neoplásica.

Tratamiento: Aplicación tópica de vaselanolina y una crema de valerato de betametasona al 0'1%. Antihistamínicos por vía oral. Betametasona, 1'5 mg diarios por vía oral. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 150 mg diarios.

Evolución: Con el tratamiento tópico referido y la administración de betametasona por vía oral, mejoró la infiltración del tegumento, disminuyó el grado de eritema y desapareció la descamación salvo en palmas y

plantas. Posteriormente, se inició la administración de ciclofosfamida, debiendo suspenderse por la aparición de leucopenia -3.100- y desarrollo de una infección respiratoria, con fiebre alta, expectoración mucosamarillenta y disnea, e instaurar tratamiento con ampicilina.

En julio de 1.974, fue dada de alta, persistiendo la mejoría de la infiltración, eritema y descamación, no obstante, la piel continuaba edematizada. Se le indicó continuar con aplicación de una pomada de fluocortolona.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: La eritrodermia, hiperqueratosis palmo-plantar, alopecia y distrofias ungueales, junto a un 29% de células de Sézary en sangre periférica y una histopatología cutánea con microabcesos de Pautrier y un infiltrado dérmico epidermotropo en banda superficial, en una paciente que refiere prurito generalizado, configuran perfectamente un SS -aun en ausencia de adenopatías palpables-. Destaca además, una acentuada eosinofilia periférica y central. Establecido un tratamiento con esteroides y citostáticos, experimentó cierta mejoría. Desgraciadamente, la falta de colaboración de la paciente por su avanzada edad, no permitió un control prolongado del proceso.

CASO Nº 23

J. F. C. -Hª nº 2.604-, varón de 39 años, casado, de

profesión empleado de comercio, natural y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 20 de abril de 1.974 hasta el 14 de junio de 1.974.

Antecedentes Familiares: Sin interés.

Antecedentes Personales: Diagnosticado de amebiasis intestinal a los 24 años. Frecuentes trastornos dis-psíquicos en relación a transgresiones dietéticas.

Historia Clínica: Quince años antes de su ingreso, le aparecieron en ambos muslos, unas lesiones eritematoescamosas, que no le ocasionaban prurito. Fue diagnosticado de parapsoriasis en placas y tratado con corticoides en aplicación tópica y por vía general. Los corticoides permitían una involución de las lesiones, pero, al suspenderlos, de nuevo se exacerbaban. Progresivamente, aparecieron otras lesiones en el resto de las extremidades inferiores, extremidades superiores y algunas en el tronco, al tiempo que, ya a los doce años del comienzo del cuadro, se hicieron pruriginosas.

Exploración: Presentaba en tronco y extremidades, unas lesiones eritematosas, ligeramente descamativas, de contornos redondeados y dimensiones variables. La mayoría, se encontraban muy poco infiltradas y mostraban una superficie ligeramente atrófica, de aspecto poiquilodérmico. Algunas, por el contrario, estaban bastante infiltradas, haciendo relieve sobre la piel sana y llegando a tener aspecto tumoral. Entre estas placas, quedaban intercaladas pequeñas áreas de piel clínicamente sana. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. No afectación del estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemátíes 5.730.000; Hemoglobina 16'8 gr%; Hematocrito 47'2%.

Leucocitos 12.200: P-64, C-4, L-31 y M-I.

Plaquetas 280.000.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Biopsia -nº 2.630- de placa muy infiltrada en plano de extensión del muslo izquierdo:

Epidermis: Areas de paraqueratosis. Acantosis discreta. Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Intenso infiltrado en banda superficial que se extendía hasta dermis media y mantenía estrecho contacto con la epidermis. En resto de la dermis y en hipodermis, infiltrados de disposición perivascular y perianexial. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. No mucinosis folicular. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos y, sobre todo, células micósicas mayoritariamente de pequeño tamaño y algunas de mediano tamaño.

Biopsia -nº 2.667- de placa escasamente infiltrada y de aspecto poiquilodérmico en la pierna izquierda:

Epidermis: Hiperqueratosis ortoqueratósica. Atrofia marcada. Exocitosis de aisladas células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Acentuada vasodilatación superficial. Infiltrado en dermis superficial, constituyendo una banda

continua, pero con una celularidad mucho más pobre cuantitativamente que en la lesión anteriormente biopsiada. Este infiltrado, contactaba íntimamente con la epidermis, sobre todo en algunas zonas. Más profundamente, en dermis media, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular salpicada similar a la epidérmica. No mucinosis folicular apreciable. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y células micóticas predominantemente de pequeño tamaño y algunas de mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Se realizaron aplicaciones tópicas en cura oclusiva de cremas de fluocortolona y fluocinolona.

Evolución: Con el tratamiento indicado, mejoraron las lesiones. Se observó una disminución del grado de eritema y de la infiltración de las placas, y una desaparición de la descamación. Se practicaron dos biopsias de control:

Biopsias -nº 9.677 y 9.678- de placa de aspecto poiquilodérmico en plano de flexión del antebrazo izquierdo: Histopatología superponible a la de la biopsia anterior -nº 9.667-, pero con una infiltración aún menos intensa y observándose mucinosis folicular.

Con la mejoría referida, el paciente fue dado de alta, habiendo transcurrido ocho semanas desde su ingreso.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Paciente con una MF en estadio de placas infiltradas, que cuando ingresa en nuestro servicio

tiene ya una evolución de quince años y todavía permanece limitada a la piel. En ocasiones, como en este caso, las placas de la MF muestran un aspecto poiquilodérmico. En las cuatro biopsias realizadas, se observó una exocitosis epidérmica de células micósicas, dispuestas de forma salpicada, y un infiltrado dérmico en banda superficial, constituido fundamentalmente por estas células.

CASO Nº 24

M. Q. C. -Hª nº 2.771-, hembra de 80 años, casada, modista jubilada, natural de Almodovar del Campo -Ciudad Real- y con domicilio en Puertollano -Ciudad Real-.

Ingresada en nuestro servicio desde el 13 de noviembre de 1.974 hasta el 29 de diciembre de 1.974.

Antecedentes Familiares: Padre falleció desconociendo la causa. Madre falleció de bronconeumonía. De cuatro hermanos, uno falleció de silicosis y tres vivían sanos. No tuvo hijos.

Antecedentes Personales: Únicamente refería enfermedades propias de la infancia. No abortos.

Historia Clínica: Treinta años antes de su ingreso, le aparecieron, primero en el dorso de las manos y posteriormente de forma diseminada por la cara, tronco y extremidades, unas lesiones eritematosas, finamente descamativas, que se acompañaban de prurito discreto. Permaneció en esta situación, salvo ligeras

variaciones nunca llamativas, hasta un año antes de su ingreso, en que las lesiones se acentuaron, a la vez que aparecieron otras nuevas. Dos de estas lesiones, en fosa antecubital derecha y cara externa del muslo izquierdo, se hicieron más prominentes, erosionándose y cubriéndose de costras. Durante toda la evolución del proceso, persistió el prurito.

Exploración: Presentaba diseminadas por toda la superficie cutánea, unas placas eritematoescamosas, redondeadas, de dimensiones variables, entre medio centímetro de diámetro y, por confluencia de lesiones, llegar a ocupar extensas áreas, como todo el antebrazo derecho. Entre placas próximas, quedaban intercaladas pequeñas zonas de piel clínicamente sana. Estas placas estaban poco infiltradas, salvo dos situadas en fosa antecubital derecha y cara externa del muslo izquierdo, que aparecían sobreelevadas y cubiertas de costras pardoamarillentas. La piel de la frente mostraba una fina descamación y se palpaba como empastada. En ambas piernas, eritema y descamación en grandes láminas. No adenopatías ni organomegalias. Conservación del estado general.

Exploraciones complementarias:

Hemáticas 4.620.000; Hemoglobina 13'4 gr%; Hematocrito 44'2%.

Leucocitos 7.500: P-57, L-30, E-5, B-I y M-7.

Plaquetas 281.000.

VSG 25 a la primera hora.

Glucemia, urea, protrombina, GOT, GPT, sodio, cloro y potasio normales.

Proteínas totales 6'9 gr%; Albúmina 3'21, alfaI 0'38,

alfa2 I'09, beta I'20 y gammaglobulinas I'03.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

En otras determinaciones, 0 y I eosinófilos.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica. Crecimiento ventricular izquierdo.

E. C. G.: Signos de miocardioesclerosis.

Biopsia -nº 2.827- de placa infiltrada en el muslo izquierdo:

Epidermis: Areas de paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Exocitosis de células micósicas de mediano y gran tamaño en microabcesos de Pautrier.

Dermis: Vasodilatación. Focos de infiltración en dermis superficial, de preferencia perivascular, sin llegar a constituir una banda continua. Exocitosis folicular de aisladas células micósicas. No mucinosis folicular. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Antisépticos y antibióticos tópicos. Aplicación de una crema de pivalato de flumetasona al 0'02%. Metilprednisolona, 60 mg diarios intravenosos y disminución progresiva de la dosis.

Evolución: Con este tratamiento mejoraron las lesiones, pero, encontrándose ingresada, presentó un cuadro disneico progresivo, falleciendo al mes y medio de su ingreso en insuficiencia respiratoria. Un estudio radiológico previo, mostró un infiltrado pulmonar difuso, de preferencia en ambas bases, que pudiera

interpretarse como una extensión específica de la enfermedad. No se practicó necropsia.

Comentario: En ocasiones, la MF tiene una evolución enormemente prolongada. Esta paciente, permaneció durante treinta años en situación estacionaria, presentando únicamente prurito y lesiones eritematoescamosas poco infiltradas. En el año que precedió a su ingreso, sufrió una agravación importante y, ya en nuestro servicio, falleció en insuficiencia respiratoria, habiéndose observado unos infiltrados pulmonares, que, al no efectuarse necropsia, no pueden ser interpretados con seguridad.

CASO Nº 25

J. S. V. -Hª nº 2.777-, varón de 66 años, casado, empleado de comercio, natural de Sandamiro -Orense- y con domicilio en Los Paradores -Burgos-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 21 de noviembre de 1.974 hasta el 28 de junio de 1.975.

Antecedentes Familiares: Padre falleció al ser intervenido por afección prostática. Madre falleció en insuficiencia hepática. Una hermana y cuatro hijos vivos sanos.

Antecedentes Personales: Raquitismo en la infancia. Refería haber presentado un eczema en región preesternal -¿seborreico?- a los 40 años. Diagnosticado de úlcus duodenal a los 48 años; desde hacía tiempo se encontraba asintomático. A los 56 años, episodio de

depresión psíquica intensa de un mes de duración. Diagnosticado de tuberculosis pulmonar a los 57 años, indicándosele tratamiento específico. A los 60 años, crisis de vértigo, atribuida a insuficiencia vasculo-cerebral.

Historia Clínica: Tres años antes de su ingreso, le aparecieron, primero en antebrazo y más tarde en diversos puntos de la superficie cutánea, una lesiones eritematoescamosas, redondeadas, de dimensiones variables, las mayores de varios centímetros, que le provocaban intenso prurito. Progresivamente, estas lesiones se fueron sobreelevando. Un tratamiento con esteroides tópicos, hizo que algunas involucionaran dejando zonas de hiperpigmentación y otras de hipocromia.

Exploración: Presentaba en cuero cabelludo, frente, cara -mejillas, región nasogeniana izquierda, mentón y región submentoniana-, plano anterior del tórax, antebrazos, regiones inguinales y muslos, unas placas eritematosas, ligeramente descamativas, de bordes policíclicos bien delimitados, de hasta siete u ocho centímetros de dimensiones y muy infiltradas, algunas de verdadero carácter tumoral -fig 17-. En cuero cabelludo, marcada alopecia de tipo masculino, y en la banda marginal occipital, placa infiltrada similar a las descritas que había producido alopecia. Además de estas lesiones infiltradas, se observaban otras involucionadas, que dejaban zonas de hiperpigmentaciones e hipocromias residuales. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. El paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.920.000; Hemoglobina 15'6 gr%; Hematocrito

43'9%.

Leucocitos 7.100: P-51, C-7, L-39 y E-3.

Plaquetas 350.000.

VSG 18 a la primera hora.

Glucemia, urea, colesteroína, protrombina, GOT, GPT, sodio, cloro y potasio normales.

Proteínas totales 7'30 gr%: Albúmina 4'33, alfa1 0'19, alfa2 0'78, beta 1'10 y gammaglobulinas 0'9.

Radiografía de tórax: Cambios crónicos en lóbulo superior derecho, compatibles con antigua tuberculosis pulmonar.

Biopsia -nº 2.834- de placa en plano anterior del tórax:

Epidermis: Acantopapilomatosis. Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño, pero que en algunos puntos se agrupaban en microabcesos de Pautrier.

Dermis: Denso infiltrado en banda superficial, que contactaba con la epidermis -fig 19-. Más profundamente, ligeros infiltrados perivasculares y perifoliculares. Exocitosis folicular salpicada de células micósicas. Mucinosiis en alguna imagen folicular. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas y células micósicas de pequeño, mediano y gran tamaño -fig 20-. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Aplicación tópica de antisépticos -permanganato potásico al 1/10.000- y antibióticos -gentamicina-. Aplicación de una crema de valerato de betametasona al 0'1%. Metilprednisolona, 40 mg diarios

parenterales y disminución progresiva de la dosis. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 800 mg una vez en semana hasta un total de 4 gr. Mostaza nitrogenada -MUSTARGEN-, en aplicación tópica a tres placas: una en tórax y dos submentonianas. Inmunoterapia inespecífica mediante aplicaciones de DNCB en una placa localizada en el plano de flexión del antebrazo izquierdo. Radioterapia de cuatro placas: en región frontoparietal derecha, región occipital y dos en mejilla izquierda; D. T. de 1.000 rads por campo -un campo por placa-, en sesiones de 200 rads cada tres o cuatro días -Kv 43, D. F. P. 30 cm-.

Evolución: Durante la administración de metilprednisolona -antes de haber iniciado el tratamiento con ciclofosfamida-, se observó la aparición de una nueva placa en el lado izquierdo del cuello. Tanto las aplicaciones de mostaza nitrogenada como la radioterapia, disminuyeron considerablemente la infiltración de las placas, llegando algunas a desaparecer. En la placa tratada con DNCB -se efectuaron tres aplicaciones-, se produjo una dermatitis, con incluso formación de ampollas, y posterior mejoría clínica importante -fig 18-. En junio de 1.975, el paciente fue dado de alta.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: Forma clásica de MF en un estadio evolutivo II-III, pues ya la infiltración de algunas placas es tan acusada que les confiere carácter tumoral. La localización en cuero cabelludo ocasiona alopecia. Las determinaciones analíticas resultaron normales. La biopsia de una placa mostró un infiltrado que define con precisión a la MF. Tanto la aplicación tópica de mostaza nitrogenada -no tan diluida como en la pauta

de VAN SCOTT- como la inmunoterapia inespecífica con DNCEB y la radioterapia, hicieron disminuir o incluso desaparecer la infiltración de las placas. Corticoides y citostáticos por vía general, se mostraron poco eficaces.

CASO Nº 26

M. G. F. -Hª nº 2.855-, hembra de 44 años, casada, de profesión sus labores, natural de San Pedro -Tenerife- y con domicilio en Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 17 de marzo de 1.975 hasta el 14 de mayo de 1.975 y desde el 9 de junio de 1.975 hasta el 13 de marzo de 1.976.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores, tres hermanos y tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Sólo refería enfermedades propias de la infancia. No abortos.

Historia Clínica: Dieciseis años antes de su primer ingreso, le aparecieron en caras internas de brazos y muslos, unas lesiones eritematoescamosas, redondeadas, de uno a tres centímetros de diámetro, que no hacían relieve sobre la piel sana y que le provocaban intenso prurito. Un año más tarde, el proceso se generalizó, acentuándose el prurito. Durante los años siguientes -encontrándose la paciente en Argentina-, fue diagnosticada de MF y tratada con esteroides -prednisona- y citostáticos -ciclofosfamida, vincristina- por vía general, permaneciendo en estado estacionario. Cuatro

años antes de su ingreso, le apareció en la cara externa del tercio inferior del muslo derecho, una tumoración eritematosa, redondeada, del tamaño de un garbanzo, que desapareció coincidiendo con la aplicación de una crema de valerato de betametasona al 0'1%, pero recidivó al poco tiempo. Un año y medio antes de su ingreso, se desarrolló otra tumoración de características similares en región escapular izquierda, que igualmente se redujo con la aplicación de betametasona, pero, posteriormente, aparecieron tres nuevos tumores en la misma localización, que fueron aumentando de tamaño con gran rapidez, ulcerándose, sangrando y cubriéndose de costras.

Exploración: Presentaba distribuidas de forma irregular por toda la superficie cutánea, máculas hipercrómicas e hipocrómicas residuales a antiguas lesiones y algunas placas eritematoescamosas muy ligeramente infiltradas. Estas lesiones eran redondeadas y tenían unas dimensiones de 1 a 3 cm. En región escapular izquierda, tres tumores confluentes en una gran placa tumoral eritematoviolácea, de 6 x 7 cm de dimensiones, sobreelevada 1'5 cm, ulcerada y parcialmente cubierta por costras hemorrágicas. En areola mamaria izquierda, tumor redondeado, de 1'5 cm de diámetro y coloración rosada. En la cara externa del tercio inferior del muslo derecho, tumores alargados, confluentes en una placa tumoral de 5 cm de diámetro y coloración eritematosa. A la palpación, todos los tumores descritos se apreciaban como de consistencia dura. No se descubrieron adenopatías, organomegalias, ni otras alteraciones. El estado general se encontraba conservado.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.560.000; Hemoglobina 14'2 gr%; Hematocrito 41'1%.

Leucocitos 5.900: P-60, C-I, L-28, E-3 y M-8.

Plaquetas 327.000.

VSG 18 a la primera hora.

Glucemia, urea, GOT y GPT normales.

Proteínas totales 6'50 gr%: Albúmina 3'32, alfa1 0'21, alfa2 1'04, beta1 0'75, beta2 0'41 y gammaglobulinas 0'68.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

Biopsia -nº 2.941- de tumor en muslo derecho:

Epidermis: Acantopapilomatosis en algunas zonas. Presencia de microabcesos de Pautrier, constituidos por células micósicas de mediano tamaño.

Dermis: Proliferación que ocupaba la dermis superior y media, separada de la epidermis por una estrecha franja de colágeno muy poco infiltrada. En dermis profunda, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales, y una proliferación nodular, bien delimitada, similar a la existente en dermis superficial y media. En las escasas imágenes foliculares visibles, no se apreció exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituían estos infiltrados y proliferaciones, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, numerosos eosinófilos y, fundamentalmente, células micósicas de pequeño y, sobre todo, de mediano y gran tamaño. Una impronta de la muestra biopsica, teñida con los métodos de Giemsa y Papanicolau, permitió observar la irregularidad nuclear

y pobreza citoplasmática de las células micósicas -fig 5I-.

Tratamiento: Antihistamínicos por vía oral. Aplicación de una crema de valerato de betametasona al 0.1%. Metilprednisolona, 40 mg diarios por vía parenteral. Ciclofosfamida -GENOXAL-, 200 mg diarios orales hasta un total de 6 gr. Radioterapia en sesiones de 200 rads a días alternos, hasta una dosis total de 1.200 rads en placa tumoral del muslo derecho y de 2.000 rads en el tumor de areola mamaria izquierda y en la placa tumoral de región escapular izquierda -Kv 50, D. F. P. 30 cm-.

Evolución: Con este tratamiento, desaparecieron los tumores, salvo la placa tumoral en región escapular izquierda, que únicamente se redujo de tamaño.

Controles Posteriores: A las tres semanas de haber sido dado de alta, reingresó, habiendo aumentado el volumen de la placa tumoral en región escapular izquierda. Sucesivamente, se realizaron pautas terapéuticas, con ciclofosfamida, p-N'-metil-hidrazinometil-N-isopropil-benzamida -NATULAN- y sulfato de vincristina -VINCRISUL-, por vía general; así como, con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo -FLUOROURACIL- intralesionales, en la placa tumoral referida. Por último, se radió esta placa, dividiéndola en varios campos y administrando 200 rads por campo -Kv 50, D. F. P. 30 cm-. Sólo se observaron remisiones parciales y de corta duración, al administrar vincristina por vía general, inyectar intratumoralmente citostáticos y radiar la placa, no impidiendo, que continuase aumentando de tamaño, hasta alcanzar un volumen realmente monstruoso,

llegando a ocupar casi toda la mitad izquierda de la espalda y sobreelevándose siete centímetros. Este crecimiento dio lugar, a la aparición de focos de ulceración en su superficie, secundarios a necrosis tumoral -fig 47-. En mama izquierda, se desarrollaron varios tumores eritematosos, redondeados, de uno a tres centímetros de dimensiones -fig 48-. En cadena lateral derecha del cuello, apareció una gran adenopatía de consistencia dura. Se afectó el estado general, con febrícula, astenia y anorexia, y se registraron numerosas alteraciones analíticas; algunas, en relación evidente con el tratamiento citostático: anemia de 2.890.000 hematíes y 10'3 gr% de hemoglobina, y leucopenia de 2.230 -con linfopenia de hasta 3 linfocitos y aparición de hasta 8 promielocitos, 8 mielocitos y 4 metamielocitos, y, en dos ocasiones, de células micóticas en sangre periférica-. Otras alteraciones analíticas fueron: VSG de 122 a la primera hora, hiperglucemia de 165 mg%, hipoalbuminemia de 2'82 gr% y presencia en orina de cilindros granulosos y 7-8 hematíes por campo. Las determinaciones de plaquetas, urea, GOT, GPT, colemias e ionograma resultaron normales. Se practicó una segunda biopsia cutánea:

Biopsia nº 10.053- de gran placa tumoral en región escapular izquierda:

Epidermis: Marcada atrofia con alineamiento de la basal.

Dermis: Inmediatamente por debajo de la epidermis, fina franja de colágeno respetada, y, a continuación, proliferación tumoral que ocupaba todo el resto de la dermis comprendido en la biopsia, que no incluía hipodermis, sin que se observasen anexos. Citología: La

proliferación era de células micósicas de gran tamaño -fig 49-, que ofrecían caracteres de marcada dediforenciación neoplásica, aclarándose los núcleos o, algunas, adquiriendo enorme tamaño y haciéndose multinucleadas -fig 50-.

Se suspendieron los citostáticos y efectuaron transfusiones para controlar la anemia.

Un medulograma esternal, en noviembre de 1.975, mostró buena celularidad, serie granulocítica muy activa con buena maduración, ligera eosinofilia, serie roja ligeramente macrocítica con signos de hemoglobinización deficiente y aumento difuso de células plasmáticas de aspecto normal. Con tinción de Pearls, hierro en depósitos y disminución de sideroblastos.

En marzo de 1.976, se inició una poliquimioterapia -CVP: Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona-, en un intento de detener la evolución de la enfermedad, que ya, radiológicamente, mostraba infiltración difusa de ambas bases pulmonares, quizás de tipo específico. El cuadro hemático, que se había recuperado, de nuevo se afectó intensamente, registrándose una leucopenia de 800. Poco después, falleció la paciente -a nuestro juicio por la acción tóxica de los citostáticos-.

Necropsia -nº 75/76 del archivo de Anatomía Patológica-:

Diagnóstico: MF con extensión a ganglios y pulmón.

1º.- Ganglios: Infiltración de los ganglios de la cadena cervical lateral derecha y de la región axilar derecha, por células micósicas preferentemente de gran tamaño y con frecuentes mitosis.

2º.- Pulmón: Importante congestión vascular de

ambos pulmones. Numerosos alveolos ocupados por edema y áreas intersticiales también edematizadas. Focos metastásicos de células micósicas de gran tamaño -fig 52-, a menudo con los caracteres de gran dediferenciación, referidos en la citología de la placa tumoral localizada en la espalda -fig 53-.

Comentario: Durante dieciseis años, la MF que presenta esta paciente, permaneció en situación estacionaria, quizás gracias al tratamiento con citostáticos. Adoptó entonces, un curso extremadamente violento, con desarrollo de una enorme masa tumoral, prácticamente rebelde a todos los tratamientos efectuados. Histológicamente, esta tumoración estaba constituida por una proliferación de células micósicas de gran tamaño, algunas muy dediferenciadas. En la fase terminal, se sorprendieron células micósicas en sangre periférica. La poliquimioterapia -CVP-, precipitó posiblemente, un final que ya se preveía muy próximo, en esta desafortunada paciente. La afectación de ganglios y pulmones, apreciada durante la evolución de la enfermedad, sólo en la necropsia se confirmó como específica.

CASO Nº 27

E. T. S. -Hª nº 3.III-, hembra de 72 años, viuda, de profesión sus labores, natural y con domicilio en Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 20 de febrero de 1.976 hasta el 28 de febrero de 1.976, desde el 19

de octubre de 1.976 hasta el 15 de febrero de 1.977 y desde el 26 de abril de 1.977 hasta el 15 de junio de 1.977.

Antecedentes Familiares: Padre falleció por ruptura de aneurisma aórtico. Madre falleció desconociendo la causa. Un hermano y tres hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Epigastralgias desde los 20 años, habiendo sido diagnosticada de gastritis. Desde los 52 años, molestias en columna vertebral y caderas, en relación a un proceso degenerativo artrósico.

Historia Clínica: Cuatro años antes de su primer ingreso, comenzó con prurito, eritema y descamación en la planta de ambos pies. Más tarde, le aparecieron lesiones idénticas en palmas de manos, cuero cabelludo y muslos, al tiempo que el prurito se generalizó. Diagnosticada de psoriasis, fue tratada con aplicaciones de una crema de valerato de betametasona al 0'1% y exposición a la luz solar, experimentando gran mejoría. Posteriormente, el proceso se agravó, extendiéndose por toda la superficie cutánea, hasta configurar una eritrodermia. Continuó con corticoides tópicos, lográndose únicamente mejorías temporales.

Exploración: Presentaba una eritrodermia descamativa, que no dejaba zona alguna de piel sana. Todo el tegumento estaba infiltrado, palpándose como empastado. En cara, cuello, palmas y tobillos, mostraba cierto retraimiento, que ocasionaba sensación de tirantez permanente y había dado lugar a un ectropión de párpados inferiores. Pérdida importante de todo el pelo corporal, incluyendo cejas y pestañas. Las uñas de manos y pies aparecían deslustradas, con superficie rugosa o

hiperqueratosis del reborde libre subungueal. Discreto edema de párpados y tobillos. No se palparon adenopatías ni organomegalias y la paciente, pese al cuadro cutáneo, mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemates 3.510.000; Hemoglobina 12'3 gr%; Hematocrito 35'6%.

Leucocitos 6.700: P-29, C-I, L-65, E-I, B-I y M-3.

Plaquetas 250.000.

VSG 20 a la primera hora.

Glucemia, urea, colestेरina, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, LDH, retención de bromosulfotaleína, proteínas totales, creatinina, sodio, cloro, potasio y reserva alcalina normales.

Uricemia 10'4 mg% -normal 2'5 a 8-.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica y calcificación del cayado.

E. C. G.: Bloqueo de rama izquierda de primer grado.

Biopsia -nº 10.220- de plano de flexión del antebrazo derecho -eritrodermia-:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica. No exocitosis.

Dermis: Acentuada degeneración basófila de la colágena. Focos infiltrativos en dermis superficial, que no llegaban a constituir una banda continua. En dermis media, mínimos infiltrados perivasculares. No se visualizaron folículos pilosebáceos. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de

pequeño tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Baños de permanganato potásico al 1/20.000, antihistamínicos por vía oral, hierro, vitamina B2, aplicación en toda la superficie cutánea de una crema de valerato de betametasona al 0'1% o ingesta abundante de líquidos.

Evolución: A los ocho días de hospitalización, el cuadro había remitido casi en su totalidad siendo dada de alta.

Controles Posteriores: Ocho meses más tarde, reingresó por recidiva de la eritrodermia -fig 32- con prurito intenso. Se inició por placas eritematosas en antebrazos y progresiva extensión. Presentaba en esta ocasión, una importante hiperqueratosis palmoplantar y, en las manos, surcos ungueales transversales de Beau. Persistía la alopecia y, como en el anterior ingreso, no se palpaban adenopatías ni organomegalias. Análíticamente, se había recuperado la anemia, tenía 8.200 a 9.400 leucocitos con 30 a 49 linfocitos, pero, sobre todo, destacaba la presencia en sangre periférica de un 5% de células de Sézary -fig 35-, con sus granulaciones citoplasmáticas PAS positivas -fig 36-. Estas células, fueron estudiadas al microscopio electrónico, observándose las típicas irregularidades nucleares -fig 77-. Proteínas totales 6'3 gr%; Albúmina 2'75, alfa1 0'35, alfa2 0'83, beta 1'34 y gammaglobulinas 1'06.

Inmunoglobulinas: IgG 740 mg%.

IgA 230 mg%.

IgM 110 mg%.

IgD 1 mg%.

IgE -por radioinmunoanálisis- 85
u.i./ml.

Complemento total -CH50- y fracción C'3 normales.

Anticuerpos antinucleares, anticuerpos autimitocondrias
y anticuerpos antifibrilares negativos.

TFL: Transformación espontánea 0%.

Transformación con PHA 68%.

Linfocitos B -por fluorescencia- 18%.

Linfocitos T -por rosetas- 46%.

Linfocitos nulos 36%.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.

Candidina negativa.

Tricofitina negativa.

Estreptoquinasa - estreptodornasa
negativa.

Sensibilización a DNCR negativa.

Biopsia -nº 10.664- de plano de extensión del anto-
brazo derecho -eritrodermia-:

Epidermis: Hiperqueratosis con focos de paraquerato-
sis. Exocitosis salpicada de células micóticas de pe-
queño tamaño -fig 33-, que en algún punto se agrupaban
constituyendo pequeños microabcesos de Pautrier.

Dermis: Degeneración basófila de la colágena. Vasodi-
latación. Infiltrado en dermis superficial, formando en
algunas zonas una banda continua. En dermis media, li-
geros infiltrados perivasculares y perianexiales. Exo-
citosi folicular salpicada. No se apreció mucinosis

folicular. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos, aislados polimorfonucleares y, predominantemente, células micósicas de pequeño tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.746- de cuero cabelludo -eritrodermia: alopecia-:

Epidermis: Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño tamaño.

Dermis: Infiltrado en dermis superficial, en estrecho contacto con la epidermis, reforzado en algunas zonas, pero sin llegar a constituir una banda continua. En el resto de la dermis, infiltrados perivasculares y perianexiales. Exocitosis folicular similar a la epidérmica. Mucinosi folicular -fig 34-. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, sobre todo, células micósicas de pequeño y algunas de mediano tamaño.

Biopsia -nº 10.928- de cuero cabelludo -eritrodermia: alopecia-: En todo superponible a la anterior -nº 10.746-.

Primer medulograma esternal -octubre de 1.976-: Celularidad pobre con gran aumento de grasa. Megacariocitos en cantidad normal. Disminución de las series roja y granulocítica. Aislados mastocitos. Infiltración de pequeños linfocitos maduros y de células plasmáticas también maduras. No se observaron células de Sézary. En resumen: Médula hipoplásica con infiltración linfoplasmática reactiva.

Segundo medulograma esternal -enero de 1.977-: Sin diferencias significativas respecto del anterior.

Se realizó tratamiento con antihistamínicos orales, aplicación tópica de linimento oleocalcáreo y de una crema de acetato de fluorprednoliden al 1%, vaselina salicífica al 5% en hiperqueratosis palmoplantar, 15 mg diarios de prednisona por vía oral y 5 mg diarios de clorambucil -LEUKERAN- también orales.

Con este tratamiento, desaparecieron las células de Sézary de la sangre periférica. Las alteraciones cutáneas, salvo por la resolución de la hiperqueratosis palmoplantar, no se modificaron de forma apreciable. Durante este ingreso, presentó un flemón por otitis externa y una infección urinaria que cedieron con la administración de antibióticos y quimioterápicos. En febrero de 1977, fue dada de alta, indicándosele continuar con 15 mg diarios de prednisona y 2 mg de clorambucil dos veces en semana.

Ingresada por tercera vez en abril del mismo año, se aumentó la dosis de clorambucil a 2 mg diarios, por encontrarse un 3% de células de Sézary en sangre periférica. Se continuó con 15 mg diarios de prednisona y, previa inducción de la tolerancia inmunológica, se iniciaron aplicaciones a días alternos, de mostaza nitrogenada -MUSTARGEN- diluida en agua, por toda la superficie cutánea. En junio fue dada de alta, siendo desde entonces controlada en régimen externo.

En agosto, había experimentado una gran mejoría, por lo que se disminuyó toda la medicación, hasta suprimirla completamente.

Permaneció asintomática y sin células de Sézary detectables en sangre periférica, hasta enero de 1978, pose a no efectuar tratamiento alguno. Presentó


entonces, una recidiva de la eritrodermia, por lo que se reanudaron las aplicaciones de mostaza, hasta su desaparición. En la actualidad, se continúan las aplicaciones, cada vez más espaciadas, sin que se hayan observado nuevas recidivas.

Comentario: El desarrollo de una eritrodermia junto a distrofias ungueales, alopecia, hiperqueratosis palmoplantar y adenopatías, aunque falte alguna de estas últimas manifestaciones, debe hacer pensar en un SS. No es suficiente la ausencia de células de Sézary en una extensión de sangre periférica, para rechazar definitivamente este diagnóstico, sino que es preciso efectuar controles periódicos. Así, en esta paciente, no pudo confirmarse un SS hasta su segundo ingreso. Las biopsias cutáneas repetidas, fueron mostrando todas las características histopatológicas de la enfermedad. Dosis pequeñas de clorambucil, según preconiza WINKELMANN, hicieron desaparecer las células de Sézary de sangre periférica. La eritrodermia no respondió, hasta que se efectuaron aplicaciones tópicas de mostaza nitrogenada.

CASO Nº 28

J. F. O. G. -Hª nº 3.II7-, varón de 18 años, soltero, de profesión electricista, natural y con domicilio en Alcazar de San Juan -Ciudad Real-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 3 de marzo de 1.976 hasta el 13 de marzo de 1.976 y desde el 23

 - 197 -

de junio de 1.977 hasta el 3 de agosto de 1.977.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores y diez hermanos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Amigdalectomizado a los 8 años. No refería otros procesos de interés.

Historia Clínica: Tres años y medio antes de su primer ingreso, le aparecieron en ambos antebrazos, unas lesiones eritematodescamativas, de forma redondeada. Estas primeras lesiones desaparecieron espontáneamente, pero brotaron otras similares, que se generalizaron. Refería prurito, pero limitado a espalda y extremidades superiores. Se le indicó un tratamiento antifúngico, con el que no experimentó mejoría alguna.

Exploración: Presentaba en cuello, tronco y extremidades, respetando la cabeza, unas lesiones eritematoparquizcas, descamativas, redondeadas, de 0'5 a 3 cm de dimensiones, ligeramente infiltradas. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. El paciente conservaba buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 5.310.000; Hemoglobina 15 gr%; Hematocrito 44'1%.

Leucocitos 5.400: P-44, C-2, L-49, E-1 y M-4.

En otras determinaciones, similar número de leucocitos con 30 y 38 linfocitos y 5 y 6 eosinófilos.

Plaquetas 177.000.

VSG 5 a la primera hora.

Glucemia, urea, ácido úrico, colesteroína, lipidograma, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, calcemia, fosfatemia, sodio, cloro y potasio

.../...

normales.

Proteínas totales 6'8 gr%: Albúmina 4'44, alfa1 0'18, alfa2 0'58, beta 0'75 y gammaglobulinas 0'87.

Inmunoglobulinas: IgG 720 mg%.

IgA 100 mg%.

IgM 105 mg%.

IgD 2 mg%.

IgE -por radioinmunoanálisis- 30
u.i./ml.

Complemento total -CH50- y fracción C'3 normales.

Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondrias y anticuerpos antifibrilares negativos.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.

Candidina negativa.

Tricofitina negativa.

Estreptoquinasa-estreptodornasa
negativa.

Sensibilización a DNCB negativa.

Antígenos de histocompatibilidad -Sistema HLA-: Positivas las determinaciones para el HLA-A2, HLA-A11, HLA-B7 y HLA-CW4.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G. normal.

Biopsia nº 10.202- de placa en brazo izquierdo:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica.

Basal hiperpigmentada. Exocitosis salpicada de células micóticas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, dispuestos principalmente en torno a los vasos. No se

visualizaron folículos pilosebáceos. Citología: Constituyen estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, fundamentalmente, células micóticas de pequeño y mediano tamaño. Algunos melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.203- de placa en cadera derecha: El análisis histopatológico de esta biopsia, mostró las mismas alteraciones que la anterior -nº 10.202-.

Tratamiento: Aplicación tópica de una crema de valorato de betametasona al 0'1% en cura oclusiva.

Evolución: A los diez días de su ingreso, el paciente fue dado de alta, indicándosele continuar el mismo tratamiento. Había mejorado notablemente.

Controles Posteriores: Reingresó tres meses más tarde, no habiendo realizado correctamente el tratamiento referido, y presentando una agravación importante del cuadro, con aparición por toda la superficie cutánea, de numerosas lesiones similares a las primeramente descritas, pero de mayor tamaño y algunas confluentes. Tampoco se palpaban adenopatías ni organomegalias. Analíticamente, no existían modificaciones destacables, respecto de su anterior ingreso.

Biopsia -nº 11.308- de placa en región umbilical:

Epidermis: Hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Hiperpigmentación de la basal. Exocitosis en microabcesos de Pautrier de células micóticas de mediano tamaño.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, preferentemente perivasculares, sin llegar a constituir una banda continua. No exocitosis ni mucinosis follicular. Citología: Constituyen los infiltrados,

linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, sobre todo, células micósicas de pequeño y mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº II.387- de placa en brazo izquierdo: El análisis histopatológico de esta biopsia, mostró las mismas alteraciones que la anterior -nº II.308-.

Medulograma esternal: Médula moderadamente hipoplásica. Elementos celulares en todos los estadios madurativos. Eosinofilia e infiltración linfoidea.

Tratamiento: Aplicación tópica de crema de valerato de betametasona al 0'1%. Posteriormente, se suspendió este tratamiento y, previa inducción de la tolerancia inmunológica, se iniciaron aplicaciones a toda la superficie cutánea, de mostaza nitrogenada diluida. Durante dos semanas, se efectuaron aplicaciones diarias, siendo entonces dado de alta. En régimen de consulta externa, se disminuyó a una aplicación a días alternos y, progresivamente, a dos aplicaciones semanales y una aplicación semanal, con la que se continúa en la actualidad.

Evolución: A los tres meses de iniciar las aplicaciones de mostaza, se había conseguido la desaparición de las lesiones, observándose una pigmentación bronceada de la piel. La pauta seguida, ha evitado la aparición de recidivas.

Comentario: Aunque la máxima incidencia de la MF, se registra hacia la cuarentena de la vida, puede, como en este paciente, comenzar mucho más precozmente. A los 15 años, se desarrollaron las primeras lesiones, y, tres años más tarde, ingresó en nuestro servicio, en estadio de placas infiltradas, con una

histopatología característica. Se obtuvo un magnifico resultado terapéutico, con las aplicaciones periódicas, de mostaza nitrogenada diluida en agua.

CASO Nº 29

B. C. G. -Hº nº 3.159-, varón de 59 años, casado, de profesión luminotécnico, natural de Fuencaliente -Ciudad Real- y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 23 de abril de 1.976 hasta el 7 de junio de 1.976.

Antecedentes Familiares: Padre falleció a los 50 años de peritonitis. Madre falleció a los 89 años, desconociendo la causa. Quince hermanos: Varios fallecieron siendo niños, otros en edad adulta -de estos, tres padecían bronconeumopatía crónica obstructiva- y cuatro vivían sanos.

Antecedentes Personales: Paludismo a los 19 años. A los 54 años, le fue extirpado un basalioma en párpado inferior derecho. Bronconeumopatía crónica obstructiva, que motivó dos ingresos hospitalarios, en 1.973 y 1.975.

Historia Clínica: Tres años antes de su ingreso, le aparecieron en extremidades inferiores, unas lesiones eritematosas, ligeramente descamativas, muy pruriginosas, que se resolvían espontáneamente, para recidivar en varias ocasiones. Cada vez se hicieron más frecuentes y extensas, al tiempo que mostraban mayor resistencia a remitir. En verano de 1.974, permaneció

asintomático, pero, finalizado éste, una nueva recidiva, se acompañó de una extensión de las lesiones a toda la superficie cutánea, salvo la cara. Tratado con antihistamínicos por vía general y esteroides tópicos con escaso éxito, pues, a su ingreso, refería encontrarse en la peor situación desde el comienzo de la enfermedad.

Exploración: Presentaba diseminadas por todo el tegumento, quedando únicamente respetada la cara, unas lesiones eritematosas, nada o muy ligeramente descamativas, infiltradas, de tamaño variable, algunas muy grandes, y confluentes en algunos puntos -figs 64 y 66-. Las placas más infiltradas, se localizaban en el dorso de los antebrazos, donde se apreciaban lesiones de rascado y cierto grado de liquenificación. Destacaba una gran placa en la nuca, muy infiltrada, de contorno policíclico y con islotes de piel sana en su interior. En el tronco, las lesiones resaltaban más en el plano anterior que en el posterior. Existía descamación de las palmas de las manos. En ambos campos pulmonares, se auscultaban roncus y sibilancias diseminados. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. El paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 4.750.000; Hemoglobina 14'7 gr%; Hematocrito 45'8%.

Leucocitos 7.700: P-55, C-5, L-10, E-23 y M-7.

En otras determinaciones, similar cifra de leucocitos con 7 a 30 linfocitos y 3 a 7 eosinófilos.

Plaquetas 260.000.

VSG I2 a la primera hora.

Glucemia, urea, ácido úrico, colesteroína, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, calcemia y fosfatemia normales.

LDH 315 u. -normal 100 a 225-.

Proteínas totales 7 gr%: Albúmina 3'17, alfa1 0'42, alfa2 1'24, beta 1'15 y gammaglobulinas 0'98.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.

Candidina negativa.

Tricofitina negativa.

Estreptoquinasa-estreptodornasa
positiva.

Sensibilización a DNCB positiva +.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Cambios compatibles con bronconeumopatía crónica.

Biopsia -nº I0.292- de placa infiltrada en abdomen:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis ortoqueratósica.

Exocitosis salpicada de algunas células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, contactando estrechamente con la epidermis. Más profundamente, discretos infiltrados perivasculares. No se observaron imágenes foliculares valorables. Vasodilatación en dermis superficial. Citología: Constituyen estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño y mediano tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº I0.293- de placa infiltrada en región

escapular derecha: Similares hallazgos que en la biopsia anterior -fig 68-, a excepción de haberse sorprendido dos microabcesos de Pautrier, constituidos por células micósicas de mediano tamaño. Tampoco se observaron imágenes foliculares valorables.

Medulograma esternal: Celularidad normal.

Tratamiento: Se inició con aplicación tópica de una crema de valerato de betametasona al 0'1%. Posteriormente, se suspendió este tratamiento y, previa inducción de la tolerancia inmunológica, se realizaron aplicaciones a toda la superficie cutánea, de mostaza nitrogenada diluida, según pauta de VAN SCOTT. La frecuencia de las aplicaciones fue:

Una aplicación diaria.....los primeros 15 días.

Una aplicación a días alternos.....los 15 días siguientes.

Una aplicación bisemanal.....los 15 días siguientes.

Fue entonces dado de alta, indicándosele continuar con una aplicación semanal de mostaza.

Evolución: Con la crema de betametasona, no se apreció mejoría destacable. Al mes y medio de iniciar las aplicaciones de mostaza, se observó una importante resolución de las lesiones. Se practicó una biopsia de control:

Biopsia -nº IO.423- de placa en región escapular derecha:

Epidermis: Discreta atrofia. Hiperpigmentación de la basal.

Dermis: Desaparición de los infiltrados presentes en la biopsia previa de la misma zona -nº IO.293-, si

acaso, alguna célula micósica aislada -fig 69-.

Controles Posteriores: A las dos semanas de haber sido dado de alta, se encontraba clínicamente curado. La piel había adquirido una hiperpigmentación, en forma de bello bronceado -figs 65 y 67-, que desaparecía espontáneamente durante los tres meses siguientes. También mostraba cierta sequedad, por lo que se recomendó alternar las aplicaciones de mostaza con las de alguna grasa. Se continuaron las aplicaciones de mostaza según el siguiente ritmo:

Una aplicación semanal.....dos meses.

Una aplicación cada 10 días.....dos meses.

Una aplicación mensual.....dos meses.

Permaneció asintomático, hasta que, encontrándose con una aplicación mensual, le aparecieron en el plano anterior del tórax, unas pequeñas lesiones eritematosas, que se resolvieron al aumentar a una aplicación cada quince días, pauta con la que se continúa en la actualidad, sin que se hayan observado nuevas lesiones.

Una última biopsia de control -nº IO.765- de la región escapular derecha, no mostró variaciones destacables respecto de la precedente -nº IO.423-.

Comentario: Paciente con una MF en estadio de placas infiltradas. Se obtuvo un excelente resultado terapéutico con las aplicaciones a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida en agua, observándose -hecho bastante frecuente- una pigmentación bronceada de la piel. Se efectuaron dos biopsias de control del tratamiento, comprobándose una desaparición de los infiltrados de células micósicas.

CASO N° 30

J. D. D. -Hª n° 3.219-, varón de 76 años, casado, de profesión conductor, natural de Daimiel -Ciudad Real- y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 9 de junio de I.976 hasta el 16 de julio de I.976 y desde el 16 de septiembre de I.976 hasta el 23 de diciembre de I.976.

Antecedentes Familiares: Padre falleció suicidio. Madre falleció desconociendo la causa. De dos hermanos, uno falleció en accidente y el otro vivía sano.

Antecedentes Personales: Intervenido quirúrgicamente por colecistopatía no especificada.

Historia Clínica: Tres años antes de su ingreso, le aparecieron en los cuatro miembros, unas lesiones eritematoescamosas, muy pruriginosas, que, pese al tratamiento con diversos fármacos de aplicación tópica, fueron progresando hasta llegar a ulcerarse.

Exploración: Presentaba unas placas eritematoparduzcas, redondeadas, de varios centímetros de dimensiones, bien delimitadas, de superficie descamativa y muy infiltradas. Se localizaban en planos internos de ambos brazos, ingle izquierda, plano interno del muslo izquierdo y rodilla izquierda. La de mayor tamaño, era la situada en la ingle izquierda, que se extendía hasta el plano de extensión del muslo. La situada en el plano interno del muslo izquierdo, presentaba en su centro una gran úlcera, profunda, de fondo cubierto por restos necróticos negruzcos. Por toda la superficie cutánea, excepto la cara, se apreciaban además, numerosas lesiones de pequeño tamaño, consistentes en

pápulas tipo prurigo, erosionadas por el rascado -fig 30-. No se palparon adenopatías ni organomegalias. No se apreciaron otros trastornos que los correspondientes a una demencia senil.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 4.590.000; Hemoglobina 13'7 gr%; Hematocrito 39'9%.

Leucocitos 7.100: P-64, C-2, L-23, E-8 y M-3.

VSG 38 a la primera hora.

Glucemia, urea, colesteroína, protrombina, fosfatasa ácida y alcalina, colemias, GOT, GPT, calcemia y fosfatemia normales.

Acido úrico 8'8 mg% -normal 2'5 a 8-.

LDH 264 u. -normal 100 a 225-.

Proteínas totales 7'2 gr%: Albúmina 4'32, alfa1 0'18, alfa2 0'58, beta 1'82 y gammaglobulinas 1'27.

Inmunoglobulinas: IgG 1.200 mg%.

IgA 300 mg%.

IgM 140 mg%.

IgD 1 mg%.

TTL: Transformación espontánea 5%.

Transformación con PHA 60%.

Linfocitos B -por fluorescencia- 15%.

Linfocitos T -por rosetas- 54%.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.

Candidina negativa.

Tricofitina negativa.

No se practicó sensibilización a DNCB.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G. normal.

Biopsia -nº 10.391- de placa en plano de extensión del muslo izquierdo:

Epidermis: Exocitosis de células micósicas de mediano y gran tamaño, agrupadas en microabcesos de Pautrier -fig 12-.

Dermis: Vasodilatación. Infiltrado en banda superficial, contactando estrechamente con la epidermis. En el resto de la dermis y parte superior de la hipodermis, infiltrados perivasculares y perianexiales, algunos constituyendo formaciones nodulares, también apreciables fuera del entorno de los vasos. Exocitosis folicular de células micósicas, en forma salpicada. No mucinosis folicular visible. Citología: Constituían estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, fundamentalmente, células micósicas sobre todo de mediano y gran tamaño -fig 11-. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.406- de placa infiltrada en rodilla izquierda: Histopatología superponible a la de la biopsia anterior -nº 10.391- con la única diferencia de no haberse observado microabcesos de Pautrier.

Medulograma esternal: Discreta eosinofilia madura. Ligera infiltración de células plasmáticas y linfoides también madura.

Tratamiento: Aplicación tópica de una crema de valerato de betametasona al 0'1%. Radioterapia de las placas localizadas en el brazo derecho, ingle izquierda, plano interno del muslo izquierdo y rodilla izquierda: D. T. de 500 rads por campo -un campo por placa- en una sólo sesión, a excepción de la placa

localizada en el plano interno del muslo izquierdo, que se radió en dos sesiones de 500 rads -KV 43, D. F. P. 30 cm-.

Evolución: Mejoría del prurito y disminución de la infiltración de las placas. La úlcera sobre la placa en el plano interno del muslo izquierdo, se redujo a la mitad y su fondo vegetó, disminuyendo en profundidad. En esta situación, fue dado de alta.

Controles Posteriores: Dos meses más tarde, reingresó presentando nuevas placas, localizadas en el dorso de la mano derecha, brazo derecho distalmente a la placa anterior, plano de flexión del brazo izquierdo y región infraclavicular derecha. Las determinaciones analíticas no difirieron respecto del primer ingreso, salvo por la normalización de las cifras de ácido úrico y LDH. Se practicó:

Biopsia -nº 10.548- de placa en brazo derecho:

Epidermis: Acantosis discreta. Exocitosis de algunas células micóticas aisladas.

Dermis: Vasodilatación. Infiltrado en dermis superficial con tendencia a constituir una banda continua. En resto de la dermis y parte superior de la hipodermis, infiltrados perivasculares y perianexiales de disposición nodular y también independientes de los vasos. Exocitosis folicular salpicada, similar a la epidérmica. Mucinosi folicular. Citología: Constituyen estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos y, predominantemente, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.549- de placa en plano de extensión

del muslo izquierdo: Unicamente se diferenciaba de la anterior biopsia en la misma localización -nº IO.39I- por la presencia de eosinófilos en los infiltrados.

Se realizó tratamiento mediante administración de antihistamínicos por vía general y radioterapia en sesiones de 500 rads cada tres o cuatro días, de las siguientes lesiones: placa en dorso de la mano derecha -D. T. 500 rads-, placa en brazo derecho -D. T. I.500 rads-, placa en plano de flexión del brazo izquierdo -D. T. I.500 rads-, placa en región inguinal izquierda -D. T. I.500 rads + 500 rads en el ingreso anterior = 2.000 rads-, placa en plano interno del muslo izquierdo -D. T. I.500 rads + I.000 rads en el ingreso anterior = 2.500 rads- y placa en rodilla izquierda -D. T. I.500 rads + 500 rads en el ingreso anterior = 2.000 rads-; Kv 43, D. F. P. 30 cm.

La radioterapia resolvió las lesiones, incluida la placa ulcerada en plano interno del muslo izquierdo.

Comentario: Presentaba este paciente, varias placas infiltradas; de ellas, una en plano interno del muslo izquierdo, aparecía ulcerada sin haber pasado por el estadio tumoral. Sin embargo, el estudio histopatológico de esta lesión, mostró una infiltración bastante profunda de células micóticas, con formación de nódulos. Las determinaciones inmunológicas, demostraron una depresión de la inmunidad celular. La situación psíquica del paciente, impidió la colaboración mínima necesaria, para efectuar un programa con mostaza nitrogenada como en casos precedentes. No obstante, el número de placas infiltradas era reducido y, por el momento, la radioterapia resolvió el problema.

CASO Nº 31

V. J. M., varón de 68 años, casado, maestro nacional, natural y con domicilio en Madrid.

Paciente ingresado en nuestro hospital, por presentar una cirrosis hepática con descompensación hidrópica y encefalopatía. Fuimos consultados por sus lesiones cutáneas, el 4 de noviembre de 1.976.

Antecedentes Familiares: Sin interés.

Antecedentes Personales: Diagnosticado de periartritis escapulohumeral derecha, en situación de hombro congelado. Intervenido quirúrgicamente por hernia inguinal bilateral. Diagnosticado de cirrosis hepática. Diagnosticado de diabetes mellitus a los 65 años; en tratamiento con antidiabéticos orales y régimen dietético.

Historia Clínica: Ocho años antes de ser asistido en nuestro hospital, le apareció en el lado izquierdo del abdomen, una lesión eritematoescamosa, ovalada, algo sobreelevada e intensamente pruriginosa, que fue aumentando de tamaño hasta alcanzar el equivalente al de una palma de la mano. Posteriormente, y próxima a esta lesión, le apareció otra de características similares, pero de menor tamaño. A pesar de efectuar diversos tratamientos tópicos, ambas lesiones no experimentaron modificaciones destacables, persistiendo muy pruriginosas. A los cuatro años de iniciarse el cuadro, el paciente trasladó su residencia a la isla de Gran Canaria, donde permanecería otros cuatro años, hasta que fue ingresado en nuestro hospital por la afección hepática referida. Durante este tiempo,

en que estuvo expuesto al sol de forma permanente, observó que las lesiones se aplanaron, adquirieron una coloración oscura y dejaron de provocarle prurito.

Exploración: Presentaba en la piel correspondiente al vacío izquierdo del abdomen, alcanzando hipogastrio, una placa ovalada, de 10 x 20 cm de dimensiones, constituida por pequeñas lesiones papulosas, eritematosas, finamente descamativas, infiltradas y confluentes, y por pequeñas áreas de piel atrófica y otras de hiperpigmentación, ofreciendo en conjunto un aspecto poiquilodérmico -fig 13-. Distal y medialmente a esta placa, existía otra similar pero de menor tamaño, aproximadamente un tercio de su superficie. No se palpaban adenopatías. Hepatoesplenomegalia con ligera ascitis y discretos signos de confusiónismo mental.

Exploraciones Complementarias:

Hemáties 3.500.000; Hemoglobina 12'4 gr%; Hematocrito 35'2%.

Leucocitos 8.000: P-83, C-2, L-10, E-4 y M-1.

Plaquetas 180.000.

VSG 27 a la primera hora.

Glucemia, urea, fosfatasas ácida y alcalina, GOT y GPT normales.

Protrombina 62%.

Proteínas totales 5'6 gr%: Albúmina 2'46, alfaI 0'09, alfa2 0'45, beta 0'36 y gammaglobulinas 1'95.

Análisis sistemático de orina: Presencia de sales y pigmentos biliares, urobilina, urobilinógeno y hemoglobina.

Radiografía de tórax normal. Estudio radiológico gastroduodenal sin alteraciones.

Gammagrafía hepática: Desestructuración del parénquima hepático, compatible con hepatopatía crónica, posiblemente de tipo cirrótico.

Biopsia -nº 10.727- de placa en piel del abdomen, a nivel del vacío izquierdo:

Consistía la muestra, en un fragmento dérmico. desprovisto de epidermis.

En dermis superficial, denso infiltrado que la ocupaba casi en su totalidad. En dermis media y profunda, ligeros infiltrados perivasculares. Exocitosis folicular salpicada. No mucinosis folicular. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, fundamentalmente, células micóticas de pequeño, mediano y gran tamaño, algunas en mitosis. Hematíes extravasados en algunas zonas del infiltrado. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.723- de placa en piel del abdomen, a nivel del vacío izquierdo:

Epidermis: Atrofia con desaparición de las crestas interpapilares y alineamiento de la basal. Discreta hiperqueratosis con zonas de paraqueratosis. Exocitosis salpicada de células micóticas de diverso tamaño.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, que sólo en algunos puntos contactaba con la epidermis. En el resto de la dermis, ligeros infiltrados perivasculares. No se apreció folículo pilosebáceo alguno. Citología: Constituyen los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células

micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

De la misma lesión biopsiada, se tomó una muestra para microscopía electrónica, pudiéndose observar los infiltrados dérmicos constituidos por células micósicas -fig 72- y la exocitosis epidérmica de estas células -figs 74 y 75-.

Tratamiento: Dada la situación estable de las lesiones, así como la grave insuficiencia hepática del paciente y difícil colaboración, no se indicó tratamiento alguno, pero se recomendaron revisiones periódicas.

No tenemos referencias de controles posteriores.

Comentario: MF en placas infiltradas de aspecto poiquilodérmico. Durante cuatro años, las dos únicas placas que presentaba el paciente, permanecieron muy infiltradas, sobreelevadas y motivaron prurito intenso. Con la exposición solar prolongada, al cambiar su residencia a las Islas Canarias, disminuyó la infiltración de las lesiones y cesó el prurito, estabilizándose el proceso hasta que, cuatro años más tarde, fue ingresado en nuestro servicio. Recuerda esta evolución, a la de otro de nuestros pacientes -caso nº I7-, que también tenía su residencia en las Islas Canarias. Dado el estado estacionario de las lesiones y la mala situación general del paciente, no pareció oportuno iniciar terapéutica alguna, salvo que, en posteriores controles, se apreciase una agravación de las lesiones cutáneas.

CASO Nº 32

B. S. C. -Hª nº 3.355-, hembra de 28 años, casada, de profesión sus labores, natural de Narros -Cuenca- y con domicilio en Madrid.

Ingresada en nuestro servicio desde el 2 de diciembre de 1.976 hasta el 23 de diciembre de 1.976.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores, dos hermanos y un hijo vivían sanos.

Antecedentes Personales: Diagnosticada de gastritis a los 26 años. Herpes zoster frontal izquierdo a los 27 años. Retrasos menstruales y dismenorrea frecuentes.

Historia Clínica: Un año y medio antes de su ingreso, le aparecieron en caras internas de ambos muslos, unas lesiones eritematosas, redondeadas, que progresivamente fueron haciéndose más numerosas, interesando el resto de los muslos, las piernas y, de forma aislada, los antebrazos. Lentamente, algunas lesiones experimentaron un cambio de coloración, desde la eritematosa primitiva a parduzca. El cuadro no se acompañó de sintomatología subjetiva alguna.

Exploración: Presentaba en muslos y piernas, unas placas eritematoparduzcas, hiperpigmentadas, redondeadas u ovaladas, bien delimitadas, de uno a cuatro centímetros de diámetro, confluentes en algún punto, en cuya superficie se apreciaba un fino punteado purpúrico. En antebrazos, preferentemente en los planos de extensión, presentaba otras placas similares pero de superficie descamativa. A la palpación, todas estas lesiones se mostraban ligeramente infiltradas. No

se apreciaron adenopatías ni organomegalias. El estado general era excelente.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 4.750.000; Hemoglobina 14'3 gr%; Hematocrito 40'6%.

Leucocitos 8.200: P-51, L-45, E-1 y M-3.

En otra determinación, 7.600 leucocitos con 49 linfocitos y 7 eosinófilos.

Plaquetas 300.000.

VSG 10 a la primera hora.

Curva de glucemia patológica.

Urea, ácido úrico, colesteroína, lípidos totales, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, LDH, calcemia y fosfatemia normales.

Proteínas totales 6 gr%: Albúmina 3'97, alfa1 0'18, alfa2 0'67, beta1 0'57, beta2 0'21 y gammaglobulinas 1'16.

IgE -por radioinmunoanálisis- 65 u.i./ml.

TTL: Transformación espontánea 0%.

Transformación con PHA 50%.

Intradermorreacciones: Tuberculina positiva + +.

Candidina positiva.

Tricofitina negativa.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G. normal.

Biopsia nº 10.814- de placa en cara interna del muslo izquierdo:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Presencia de microabcesos de Pautrier de

células micósicas de diverso tamaño.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, que contactaba íntimamente con la epidermis. En el resto de la dermis, ligeros infiltrados perivasculares y perianexiales. No exocitosis ni mucinosis folicular apreciables. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño. Hematíes extravasados. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº 10.910- de placa en cara interna del muslo izquierdo -menos infiltrada que la anterior-:

Epidermis: Ligera atrofia.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, preferentemente perivasculares, que no llegaban a constituir una banda continua. No exocitosis ni mucinosis folicular apreciables. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, sobre todo, células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Tratamiento: Aplicación tópica de una crema de valerato de betametasona al 0'1%.

Evolución: Dada de alta a las tres semanas de su ingreso, no había experimentado mejoría destacable. Se le indicó continuar el mismo tratamiento.

Controles Posteriores: Controlada periódicamente en régimen de consulta externa, se observó una progresiva mejoría de las lesiones, con disminución del grado de eritema e infiltración y, aunque más lentamente, de la hiperpigmentación.

Comentario: El número, tamaño y características

clínicas de las lesiones de esta paciente, obliga a un diagnóstico diferencial con las capilaritis crónicas; sin embargo, la histopatología es concluyente en favor de una MF. La aplicación tópica de esteroides, permitió una lenta mejoría de las lesiones. Posiblemente, y más aún si se observa una agravación, esta paciente se incluya en el programa de tratamiento con mostaza nitrogenada.

CASO Nº 33

A. G. M. -Hª nº 3.361-, hembra de 34 años, casada, de profesión sus labores, natural y con domicilio en Málaga.

Ingresada en nuestro servicio desde el 10 de diciembre de 1.976 hasta el 25 de marzo de 1.977, desde el 14 de junio de 1.977 hasta el 6 de agosto de 1.977 y desde el 15 de octubre de 1.977 hasta el 8 de noviembre de 1.977.

Antecedentes Familiares: Ambos progenitores, dos hermanos y cinco hijos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Amigdalectomizada a los 8 años. Apendicectomía a los 18 años.

Historia Clínica: Cinco años antes de su primer ingreso en nuestro servicio, comenzó con prurito intenso y resistente a los antihistamínicos. Dos años más tarde, y persistiendo el prurito, le aparecieron en la cara, unas lesiones eritematosas, que desaparecieron al poco tiempo. Posteriormente, le aparecieron

lesiones similares en hombros y espalda, que, en el transcurso de cuatro meses y habiendo seguido un tratamiento con corticoides por vía general y en aplicación tópica, también desaparecieron. Nuevas lesiones se desarrollaron en diversos puntos de la superficie cutánea, siempre con gran prurito, y permanecieron en situación más o menos estable durante un año, para comenzar entonces, aproximadamente año y medio antes de su ingreso, a sobreelevarse, constituyendo placas muy infiltradas y algún tumor. Ocasionalmente, algunas placas desaparecieron espontáneamente o por el tratamiento, dejando cierta hiperpigmentación residual. La primera tumoración se desarrolló en la nariz y fue extirpada. Otra, en hombro derecho, fue biopsiada y la estructura histopatológica calificada de inespecífica. Un año antes de su primer ingreso, nuevos tumores aparecieron en cuero cabelludo, erosionándose y cubriéndose de costras serohemáticas. Durante este tiempo, fue tratada con metilprednisolona por vía general de forma irregular y, también, se realizó un ciclo con ciclofosfamida de mes y medio de duración.

Exploración: Gran parte del tegumento cutáneo, aparecía infiltrado, edematoso y engrosado. Debido a esta infiltración y a la presencia de numerosas tumoraciones, en general menores de un centímetro, la cara ofrecía un aspecto similar a la facies leonina de la lepra lepromatosa. Se apreciaban numerosas placas eritematoescamosas infiltradas -figs 58 y 60-. En el cuero cabelludo, existían tres grandes tumores mame- lonados, redondeados, de unos cuatro centímetros de

diámetro, de coloración rojoviolácea, en cuya superficie, se habían producido pequeñas ulceraciones. A su nivel, se observaban áreas alopecicas. Mostraban a la palpación, una consistencia dura. En mejilla derecha y ángulo superointerno de la órbita izquierda, otros dos tumores, de aproximadamente un centímetro de diámetro. En la piel del tórax -región supraescapular derecha, región supraclavicular izquierda y región preesternal-, tres últimos tumores, de uno a tres centímetros de diámetro. En el resto del tronco y en las extremidades, se apreciaban otros tumores, de dimensiones inferiores a un centímetro. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. La paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.500.000; Hemoglobina 12'I gr%; Hematocrito 34'5%.

Leucocitos 11.200: P-77, C-3, L-14, E-1 y M-5.

En otra determinación, 13.500 leucocitos: P-88, L-1, E-4 y M-7.

Plaquetas 350.000.

VSG 35 a la primera hora.

Glucemia, urea, ácido úrico, colesteroína, lípidos totales, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, retención de bromosulfotaleína, calcemia, fosfatemia, sodio, cloro, potasio y aclaramiento de creatinina normales.

LDH 298 m.u./ml. -normal 100 a 225-.

Proteínas totales 7'8 gr%: Albúmina 3'69, alfa1 0'33, alfa2 0'85, beta 1'17 y gammaglobulinas 1'69.

Inmunoglobulinas: IgG 1.800 mg%.

IgA 320 mg%.

IgM 100 mg%.

IgD 1 mg%.

IgE -por radioinmunoanálisis-
650 u.i./ml.

Complemento total -CH50- y fracción C'3 normales.

Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondrias, anticuerpos antifibrilares y anticuerpos antitiroideos -antimicrosomal y antitiroglobulina- negativos.

TTL: Transformación espontánea 4%.

Transformación con PHA 62%.

Linfocitos B -por fluorescencia- 35%.

Linfocitos T -por rosetas- 46%.

Linfocitos nulos 19%.

Antígenos de histocompatibilidad -Sistema HLA-: Positivas las determinaciones para el HLA-A10 -AW25-AW26-, HLA-A28 y HLA-BW40.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax normal.

E. C. G.: Trastornos de conducción en rama derecha y hemirama anterior izquierda.

Gammagrafía hepática normal.

Biopsia -nº 10.844- de tumor en hombro derecho:

Epidermis: Ligera hiperqueratosis paraqueratósica.

Dermis: Proliferación neoplásica que la ocupaba en su totalidad, siendo más densa en dermis media y profunda. Esta proliferación, no interesaba los folículos pilosebáceos apreciables en los cortes, y, en su

interior, quedaban respetados algunos haces de fibras colágenas. La biopsia no comprendía hipodermis. Citología: Constitufan la proliferación, células micóscas de mediano y gran tamaño. Se observaban también, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y algunos eosinófilos. Presencia de malanófagos en dermis superficial.

Medulograma esternal: Buena celularidad. Megacariocitos en número superior al normal, y en todos los estadios madurativos. Hiperplasia de la serie granulocítica, con eosinofilia y discreta desviación izquierda. Serie roja de morfología normal. Sistema linforreticular normal.

Tratamiento: Antihistamínicos por vía general. Aplicación tópica de una crema de valerato de betametasona al 0'1%. Prednisona, 15 mg diarios por vía oral. Aplicaciones diarias a toda la superficie cutánea, previa inducción de la tolerancia inmunológica, de mostaza nitrogenada diluida en agua. Radiación mediante electrones acelerados -Betatrón-, de cinco tumores localizados en: región occipital derecha, región temporal izquierda, mejilla derecha, región supraescapular derecha y región supraclavicular izquierda. D. T. por campo de 1.800 a 2.600 rads, en nueve a trece sesiones de 200 rads -5'5 Mev, campos de 4 y 6 circular-.

Evolución: Los antihistamínicos y esteroides no consiguieron mejorar sensiblemente a la paciente. Al mes de iniciar las aplicaciones de mostaza, desapareció el prurito y la infiltración cutánea. Se observó una pigmentación bronceada de toda la piel. A las cinco semanas, se pasó a dos aplicaciones semanales. Los tumores

radiados se resolvieron espectacularmente, salvo el localizado en la mejilla derecha, que persistió, aunque muy disminuido de tamaño. Los tumores no radiados, también regresaron, aunque más lentamente, quizás de forma espontánea o por los demás tratamientos realizados. Se practicó una biopsia de control:

Biopsia -nº II.046- de piel del abdomen, donde, con las aplicaciones de mostaza, había desaparecido la infiltración: Unicamente se apreciaba, un aumento de histiocitos y fibroblastos en la dermis superficial, así como numerosos melanófagos. No se evidenciaron células micóticas.

Fue dada de alta, indicándosele continuar con dos aplicaciones semanales de mostaza.

Controles Posteriores: Estuvo ingresada en nuestro servicio, en otras dos ocasiones:

En junio de 1.977, a los dos meses de su alta anterior, reingresó habiendo efectuado el tratamiento indicado, pero no se había aplicado la mostaza en la cabeza. Presentaba diez tumores en cuero cabelludo, algunos ulcerados, de consistencia elástica a dura; otro en la frente -fig 62- y otro en la región sacra. De los situados en el cuero cabelludo, unos eran nuevos y otros ya existían en su anterior ingreso, pero habían aumentado de tamaño. Los que fueron radiados -completamente resueltos-, habían dejado zonas de alopecia. En tronco y muslos, numerosas lesiones eritematosas, de pequeño tamaño, brillantes, de aspecto liquenoide. En la espalda, algunas placas eritematosas, de dos a cuatro centímetros de dimensiones, muy infiltradas. Se palpaban varias adenopatías duras,

indoloras y no adheridas, en regiones retroauriculares, retrocervical, axilares e inguinales, y una grande, alargada, de 2 x 3'5 cm, en región supraclavicular izquierda. No se apreciaron organomegalias abdominales. Se practicaron otras dos biopsias cutáneas:

Biopsia -nº II.278- de placa infiltrada en la espalda:

Epidermis: Hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Acantopapilomatosis. Exocitosis salpicada de células micósicas.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, reforzados en algunos puntos, pero sin llegar a constituir una banda continua. Más profundamente, algunos infiltrados perivasculares y perifoliculares. Exocitosis folicular salpicada de células micósicas. Mucinosi folicular. Citología: Constituían los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño.

Se tomó una muestra para microscopía electrónica, en la que pudieron observarse los caracteres ultraestructurales de las células micósicas -figs 73 y 76-.

Biopsia -nº II.318- de tumor en la frente: Histopatología superponible a la del primer tumor biopsiado -biopsia nº IO.844-, pero con mucho mayor número de eosinófilos.

Se efectuaron de nuevo aplicaciones diarias de mostaza. En los tumores de cuero cabelludo, frente y región sacra, se realizaron siete series de inyecciones intralesionales de microdosis de mostaza. En cada

serie, se practicaron por tumor, tres a diez inyecciones, a un centímetro de distancia, de 0'1 ml de una solución de mostaza nitrogenada con acetónido de triamcinolona y lidocaína, para disminuir la inflamación y aliviar el dolor -mostaza nitrogenada 100 mg + + acetónido de triamcinolona al 2%, 1 ml + lidocaína al 1%, 1 ml-. Dada la existencia de adenopatías, se hizo un ciclo intravenoso de mostaza nitrogenada, a razón de 2 mg diarios durante diez días. En agosto de 1977, a los dos meses de su ingreso, fue dada de alta, con gran mejoría de los tumores y desaparición de las restantes lesiones cutáneas -figs 59 y 61-. Se le indicó continuar con dos aplicaciones semanales de mostaza.

En noviembre del mismo año, ingresó por tercera vez. Siete de los tumores del cuero cabelludo, habían aumentado de tamaño; algunos estaban ulcerados. Los situados en frente y región sacra, habían desaparecido -fig 63-. Sólo se palpaban algunas adenopatías pre y retroauriculares. No se apreciaron otro tipo de lesiones. Se efectuaron otras cinco series de inyecciones intratumorales. Al mes de su ingreso, fue dada de alta, indicándosele continuar con aplicaciones periódicas de mostaza y control posterior en nuestro servicio.

Comentario: Desde su primer ingreso, presentaba esta paciente, una MF en estado tumoral. Casi todos los tumores, fueron apareciendo en el cuero cabelludo. En las pruebas de inmunidad, destaca un notable aumento de los linfocitos nulos y una elevación de IgE. Buena respuesta de las lesiones cutáneas, a las

aplicaciones de mostaza diluida, excepto de los tumores. Estos, respondieron a la radioterapia con Beta-trón y a las inyecciones intralesionales de mostaza; aunque algunos, con este último procedimiento, no se resolvieron completamente en un primer ciclo de inyecciones, y obligaron a un segundo ciclo -se requieren futuros controles para obtener conclusiones definitivas-. La administración intravenosa de mostaza, parece que resolvió las adenopatías, posiblemente específicas, de localización supraclavicular, axilar e inguinal -las de cabeza y cuello, pudieran ser inespecíficas y secundarias a la ulceración y sobreinfección de los tumores-.

CASO N° 34

J. G. S. -Hª nº 3.504-, varón de 69 años, casado, de profesión albañil, natural y con domicilio en Madrid.

Ingresado en nuestro servicio desde el 10 de junio de 1.977 hasta el 11 de septiembre de 1.977.

Antecedentes Familiares: Padre falleció de asma bronquial intrínseco. Madre falleció de accidente cerebrovascular. De trece hermanos, once fallecieron en la infancia, uno durante la guerra y uno vivía sano.

Antecedentes Personales: Fumador de unos veinte cigarrillos diarios y bebedor de un litro de vino al día. No refería enfermedades de interés.

Historia Clínica: Seis años antes de su ingreso, le aparecieron en el dorso de ambas manos, unas lesiones

eritematosas, pruriginosas, que fueron calificadas como eczema de contacto al cemento. Tratadas con una crema de corticoides, mejoraron notablemente. Tres años más tarde, y de forma súbita, se desarrollaron unas lesiones similares -según el paciente-, que rápidamente se generalizaron por toda la superficie cutánea, ocasionándole prurito discreto. Permaneció en esta situación, hasta su ingreso, sin que diversos tratamientos consiguieran una respuesta favorable.

Exploración: Presentaba una eritrodermia finamente descamativa. Sobre el tegumento infiltrado, se apreciaban pequeñas formaciones papulosas. En las piernas, donde el prurito era más intenso, existía una mayor infiltración. En axila izquierda e ingles, se palpaban pequeñas adenopatías duras, rodaderas e indoloras, no adheridas. No presentaba organomegalias abdominales ni otras alteraciones. Mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:

Hematies 4.700.000; Hemoglobina 14'1 gr%; Hematocrito 41'5%.

Leucocitos 7.600: P-57, C-4, L-28, E-2, B-I y M-8.

En otras determinaciones, similares cifras de leucocitos con 32 y 40 linfocitos y 1 y 6 eosinófilos. Plaquetas 212.000.

VSG 47 a la primera hora.

Glucemia, urea, ácido úrico, colesteroína, lípidos totales, protrombina, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, LDH, retención de bromosulfotaleína, calce-mia, fosfatemia, sodio, cloro, potasio y aclaramiento de creatinina normales.

Proteínas totales 8'4 gr%: Albúmina 3'72, alfaI 0'18, alfa2 0'97, beta I'38 y gammaglobulinas 2'II.

Inmunoglobulinas: IgG 1.400 mg%.

IgA 640 mg%.

IgM 230 mg%.

IgD 2 mg%.

IgE -por radioinmunoanálisis-

90 u.i./ml.

Complemento total -CH50- y fracción C'3 normales.

Reacción de Waaler-Rose, fenómeno L. E., anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondrias, anticuerpos antifibrilosa y anticuerpos antitiroideos -antimicrosomal y antitiroglobulina- negativos.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina positiva +.

Candidina positiva.

Tricofitina negativa.

Estreptoquinasa-estreptodornasa negativa.

Sensibilización a DNCB positiva + +.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica. Cifoescoliosis importante con cambios degenerativos óseos.

Tránsito esofágico: Mínima hernia de hiato.

Biopsia -nº II, 28I- de brazo derecho -eritrodermia-:

Epidermis: Hiperqueratosis ortoqueratósica. Exocitosis salpicada de escasas células micóticas, principalmente de mediano tamaño, más intensa en algunas zonas.

Dermis: Focos de infiltración en dermis superficial, que conflúan en algunas zonas, donde mostraban tendencia a disponerse en una banda superficial,

contactando íntimamente con la epidermis. Exocitosis folicular salpicada, similar a la epidérmica. No se observó mucinosis folicular. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño y mediano tamaño.

Biopsia -nº II.310- de pierna derecha -eritrodermia-:

Epidermis: Hiperqueratosis ortoqueratósica. Atrofia discreta. Exocitosis de células micósicas, en general de mediano tamaño, que en algunos puntos se agrupaban en microabcesos de Pautrier.

Dermis: Focos de infiltración en la dermis superficial, que en algunas zonas se hacían confluentes, con tendencia a formar una banda continua, en estrecho contacto con la epidermis. Ligera vasodilatación superficial. Exocitosis folicular salpicada de células micósicas. No mucinosis folicular apreciable. Citología: Constituyan los infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos y, predominantemente, células micósicas de pequeño, mediano y algunas de gran tamaño.

Medulograma esternal: Celularidad globalmente disminuida. Megacariocitos en número inferior al normal, en todos los estadios madurativos. Serie granulocítica con discreto aumento de eosinófilos. Marcado aumento de linfocitos y células plasmáticas maduras. Conclusión: Aumento de células inmunocompetentes y de eosinófilos.

Tratamiento: En julio de 1.977 -y previa inducción de la tolerancia inmunológica mediante microdosis

intravenosas de 200 mg-, se iniciaron aplicaciones diarias de mostaza nitrogenada a toda la superficie cutánea. Toleró este tratamiento durante diecisiete días, desarrollando entonces, una reacción eritemato-escamosa, que obligó durante una semana, a la aplicación, junto a la mostaza, de una crema de valerato de betametasona al 0'1%, y, durante la semana siguiente, a suspender la mostaza y administrar 1'5 mg diarios de betametasona por vía oral. Transcurrida esta segunda semana, desapareció la reacción, y pudieron reanudarse las aplicaciones de mostaza, ahora a días alternos, continuando con la crema de betametasona los días que no se aplicaba mostaza. En septiembre, fue dado de alta, indicándosele continuar con una aplicación semanal de mostaza.

Evolución: Al ser dado de alta, se encontraba asintomático.

Comentario: Paciente con una MF eritrodérmica, en cuya sangre periférica no se observaron células de Sézary. La histopatología cutánea, resultó característica de MF, con presencia de microabcesos epidérmicos de Pautrier. Rebelde a diversos tratamientos respondió favorablemente a las aplicaciones de mostaza nitrogenada diluida en agua a toda la superficie cutánea.

CASO Nº 35

A. G. H. -Hª nº 3.542-, varón de 70 años, viudo, de

.../...

profesión agricultor, natural de Estremera de Tajuña -Madrid- y con domicilio en Vicálvaro -Madrid-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 29 de julio de 1.977 hasta el 28 de febrero de 1.978.

Antecedentes Familiares: Padre falleció en insuficiencia renal; padecía pielonefritis crónica. Madre falleció, desconociendo la causa. De tres hermanos, uno falleció de cáncer hepático, otro de causa desconocida y el tercero vivía sano. De tres hijos, uno falleció de meningitis a los cuatro meses y los otros dos vivían sanos.

Antecedentes Personales: Nunca padeció enfermedad alguna destacable. Fumador de unos veinte cigarrillos diarios y bebedor moderado.

Historia Clínica: Tres años antes de su ingreso, comenzó con prurito generalizado y persistente. Dos años más tarde, notó que toda la piel aparecía como engrosada, a la vez que, en pocas semanas, perdía la totalidad del pelo. En los últimos seis meses, le aparecieron, primero en la cara y luego en diversos puntos de la superficie cutánea, unas lesiones eritematosas, papulosas, que se erosionaron por el rasgado y cubrieron de costras. Las uñas de las manos y pies, sufrieron alteraciones. Por último, se instauró una anorexia importante y fue perdiendo peso.

Exploración: Presentaba una infiltración importante de todo el tegumento cutáneo, sin que se apreciase una coloración eritematosa, pero sí un cierto brillo, palpándose la piel como empastada. Alopecia completa de cuero cabelludo, cejas, pestañas, axilas y pubis. En la cara, ectropión bilateral y acentuada

dilatación de las coanas, por retracción secundaria a la infiltración cutánea. En vertex, región occipital y mitad superior del tórax, erosiones y costras con signos de impetiginización. En antebrazos y piernas, zonas de hiperqueratosis con discreta descamación y acentuación de los pliegues cutáneos. Engrosamiento del borde libre de las uñas de manos y pies, con pérdida del brillo y aparición de áreas de leuconiquia -fig 4I-. En ingles y axilas, voluminosas adenopatías, duras, indoloras y rodaderas. No organomegalias abdominales. El paciente impresionaba como de enfermedad grave.

Exploraciones Complementarias:

Hematíes 4.020.000; Hemoglobina 11'4 gr%; Hematocrito 34'5%.

Leucocitos 8.800: P-72, C-3, L-14, E-3, B-I y M-7. No células de Sézary en sangre periférica.

Plaquetas 356.000.

VSG 90 a la primera hora.

Glucemia basal 124 mg%. Curva de glucemia -tras ingesta de 100 gr de glucosa- patológica.

Urea, ácido úrico, colesteroína, protrombina, colemias, GOT, GPT, LDH, calcemia, fosfatemia, sodio, cloro y potasio normales.

Fosfatasa alcalina 124 m.u./ml -normal 20 a 115-.

Proteínas totales 6'8 gr%: Albúmina 2'86, alfa1 0'35, alfa2 1'14, beta 0'95 y gammaglobulinas 1'50.

Inmunoglobulinas: IgG 1.300 mg%.

IgA 540 mg%.

IgM 90 mg%.

IgD menor de 1 mg%.

Pruebas intradérmicas: Tuberculina negativa.
Candidina negativa.
Tricofitina negativa.
Estreptoquinasa-estreptodornasa
negativa.

Sensibilización a DNCB negativa.

Antígenos de histocompatibilidad -Sistema HLA-: Positivas las determinaciones para el HLA-A9, HLA-A10 -AW25-AW26-, HLA-B8 y HLA-B14.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales, salvo por la presencia de abundante flora microbiana, que en cultivo correspondió a E. coli.

Radiografía de tórax: Elongación aórtica. Ningún dato compatible con linfoma.

Linfografía: Únicamente presentaban alteraciones estructurales los ganglios inguinales, aunque no eran valorables desde el punto de vista de una posible invasión linfomatosa, por ser de carácter inespecífico y existir infección en áreas cutáneas próximas. Cadenas lumboparaaórticas normales.

Gammagrafía hepática: Hepatomegalia que se acompañaba de un descenso posicional hepático. El parénquima, parecía afectado por un proceso desestructurativo difuso de moderada intensidad, especialmente en la mitad inferior del lóbulo izquierdo, pero sin llegar a constituir un área claramente fría.

Biopsia -nº II.382- de ganglio axilar derecho: Gran parte del ganglio aparecía desestructurado -fig 42-, no apreciándose folículos linfoides. Imágenes de reticulosis lipomelánica. Presencia de numerosos eosinófilos -fig 43-, no pudiéndose afirmar con seguridad,

sobre una infiltración específica de células micósicas.

Biopsia -nº II.4II- de plano de extensión del antebrazo derecho -infiltración cutánea difusa-:

Epidermis: Discreta hiperqueratosis ortoqueratósica. Exocitosis salpicada de células micósicas de mediano tamaño.

Dermis: Degeneración basófila de la colágena. Intensos infiltrados nodulares, sobre todo en dermis media y profunda, de células micósicas de pequeño y mediano tamaño. En dermis superficial, se apreciaban además, algunas células micósicas dispersas. También, presencia de linfocitos de aspecto normal y de histiocitos. Melanófagos en dermis superficial.

Biopsia -nº II.503- hepática: Estructura hepática bien conservada. En espacios periportales, ligeros infiltrados de linfocitos de aspecto normal, eosinófilos y algunos polimorfonucleares.

Medulograma esternal: Sin alteraciones evidentes de las series granulocítica y megacariocítica. Serie linforreticular normal. Disminución de elementos de la serie roja. Aumento de hemosiderina en los depósitos. Sideroblastos 15%.

Tratamiento: En octubre de I.977, se iniciaron aplicaciones diarias a toda la superficie cutánea, de mostaza nitrogenada diluida en agua. A los diez días, se desarrolló una reacción con descamación, por lo que se suspendió la mostaza y aplicó una crema de corticoides. En diciembre, se reanudaron las aplicaciones de mostaza, ahora a días alternos, hasta febrero de I.978. Durante este tiempo, y debido a la

existencia de adenopatías, se efectuaron tres ciclos intravenosos de mostaza, a razón de 2 mg diarios durante diez días por ciclo.

Evolución: En febrero, el paciente había experimentado una gran mejoría. La infiltración había desaparecido, salvo en la cara y manos, donde aún persistía, aunque muy disminuida. Las adenopatías se habían resuelto, pero todavía podía palparse alguna aislada. El estado general se encontraba recuperado.

Comentario: Se trata de una MF, que presentaba algunas características particulares. La infiltración era de todo el tegumento, con ectropión bilateral, alopecia universal, distrofias ungueales y adenopatías. La ausencia de células de Sézary en sangre periférica, descartó, por el momento, un SS. A pesar de la infiltración generalizada, la piel nunca se observó verdaderamente roja, sino blanco-anacarada o rosada. Quizás, esto se debiese, a que la infiltración de células micóticas respetaba la dermis superficial casi en su totalidad, disponiéndose de forma nodular, en dermis media y profunda. Esta profundidad de los infiltrados, podría también explicar, que la mejoría observada tras la aplicación de mostaza, se estableciese más lentamente que en otros pacientes. Las adenopatías, parecieron responder a la administración intravenosa de mostaza. Una mala respuesta inmunitaria celular, según mostraron las pruebas realizadas, podría ser causa de las infecciones cutáneas repetidas.

CASO Nº 36

M. M. C. -Hª nº 3.583-, varón de 66 años, casado, de profesión albañil, natural y con domicilio en Móstoles -Madrid-.

Ingresado en nuestro servicio desde el 20 de octubre de I.977 hasta el 14 de noviembre de I.977.

Antecedentes Familiares: Padre falleció, desconociendo la causa. Madre padecía hipertensión. Un hermano padecía bronconeumopatía crónica obstructiva.

Antecedentes Personales: Bronquitis crónica desde los 61 años.

Historia Clínica: Dos meses antes de su ingreso, comenzó con prurito intenso, de predominio nocturno, primero en planos de flexión de extremidades inferiores, y, posteriormente, por toda la superficie cutánea. Casi al mismo tiempo, fueron apareciendo una lesiones eritematosas, ligeramente descamativas, que se extendieron y confluyeron hasta ocupar todo el tegumento.

Exploración: Presentaba una eritrodermia finamente descamativa y no muy acentuada. En tórax, espalda y abdomen, existían zonas con un mayor grado de eritema e infiltración. No se apreciaba hiperqueratosis palmo-plantar, alopecia, ni trastornos ungueales. No se palpaban adenopatías ni organomegalias. El paciente mantenía buen estado general.

Exploraciones Complementarias:
Hemafíes 5.300.000; Hemoglobina 15'2 gr%; Hematocrito 48'5%.
Leucocitos 9.100: P-68, L-25 y M-7. No se observaron

células de Sézary.

Plaquetas 369.000.

VSG 27 a la primera hora.

Glucemia, urea, ácido úrico, colesteroína, fosfatasa alcalina, colemias, GOT, GPT, LDH, calcemia y fosfatemia normales.

Proteínas totales 7'6 gr%: Albúmina 3'88, alfaI 0'35, alfa2 I'I6, beta I'II y gammaglobulinas I'04.

Inmunoglobulinas: IgG 680 mg%.

IgA 250 mg%.

IgM 220 mg%.

IgD 4 mg%.

Análisis sistemático de orina dentro de límites normales.

Radiografía de tórax: Compatible con bronconeumopatía crónica.

Biopsia -nº II.486- de piel del abdomen -eritrodermia-:

Epidermis: Discreta hiperqueratosis ortoqueratósica. Exocitosis en algunas zonas, de células micósicas de pequeño tamaño, con tendencia a agruparse, pero sin llegar a constituir microabcesos.

Dermis: Infiltrado en banda superficial, contactando estrechamente con la epidermis. En dermis media, ligeros infiltrados perivasculares. No exocitosis ni mucinosis folicular. Citología: Constituyen estos infiltrados, linfocitos de aspecto normal, histiocitos, algunos eosinófilos y, predominantemente, células micósicas de pequeño tamaño. Presencia de melanófagos en dermis superficial.

Tratamiento: Aplicación en cura oclusiva, de una

crema de valerato de betametasona al 0'1%.

Evolución: Fue dado de alta a los venticinco días de su ingreso, con acentuada mejoría de la eritrodermia y desaparición del prurito. Se le indicó continuar con aplicaciones tópicas del mismo corticoide y control posterior.

Comentario: MF eritrodérmica de sólo dos meses de evolución, que respondió favorablemente a la aplicación tópica de corticoides. En posteriores controles, se continuarán efectuando estudios de sangre periférica, por si en algún momento se sorprendiese una expresión leucémica, que calificase el caso como un SS. Se prevee la próxima inclusión de este paciente, en el programa de tratamiento con mostaza nitrogenada.

-RESULTADOS-

.../...

I.- DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES

Los 36 pacientes comprendidos en esta casuística, pueden distribuirse en los siguientes grupos, de acuerdo con las descripciones tradicionales de la enfermedad:

MF.....34 -94'4%-.
 Forma clásica.....23 -63'9%-.
 Estadio II.....13 -36'1%-.
 Estadio III.....10 -27'8%-.
 Forma de comienzo tumoral....0 -00'0%-.
 Forma eritrodérmica.....11 -30'6%-.

SS.....2 -5'6%-.

.....

II.- SEXO

Varones 23 -63'9%- y hembras 13 -36'1%-.

VARONES.....23
HEMBRAS.....13

Los dos casos de SS correspondían a hembras.

III.- ANTECEDENTES FAMILIARES

En el grupo familiar más próximo -padres, hermanos e hijos- de ocho pacientes, se habían diagnosticado ocho neoplasias: de próstata, estómago, laringe, pulmón, genitales femeninos no especificada, un linfoma y un tumor maligno de localización no referida.

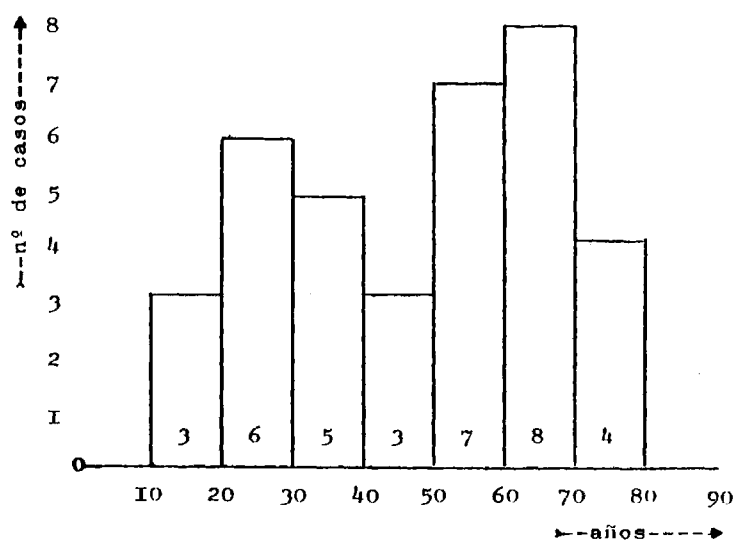
Dos pacientes, tenían un familiar con asma bronquial.

IV.- ANTECEDENTES PERSONALES

Sólo merece considerar: 3 pacientes -8'3%- , neoplasias malignas -carcinoma espinocelular, carcinoma sudoríparo y basalioma-; I -2'8%- , herpes zoster a los seis meses de iniciarse la MF; 5 -13'9%- , diabetes mellitus -dos diagnosticados durante su ingreso-; 3 -8'3%- , tuberculosis; 2 -5'6%- , asma bronquial; y I -2'8%- , había sido tiroidectomizado, pero no pudo referir el motivo de la intervención con precisión.

V.- COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

Los primeros síntomas aparecieron a una edad media de 47'2 años -varones 50 años y hembras 42'5 años-. Un 57'7% de los pacientes tenían más de 50 años cuando se inició la enfermedad, y un 61'1% más de 40 años. El comienzo más precoz fue a los 12 años -caso nº 7-, y el más tardío a los 78 años -caso nº 21-, ambos pacientes eran varones.



VI.- TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA PRIMERA CONSULTA EN NUESTRO SERVICIO

El tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad, hasta que los pacientes fueron asistidos por primera vez en nuestro servicio, fue de 6'2 años -varones 4'9 años y hembras 8'4 años-.

La consulta más precoz se efectuó a los 2 meses por 3 pacientes -casos n° 9, II y 36, todos varones-, y la más tardía a los 30 años -caso n° 24, una hembra-.

VII. SINTOMATOLOGIA

I.- MANIFESTACIONES CUTANEAS:

Prurito: Lo presentaron 30 pacientes -83'3%- . En 9 -25%- , fue el síntoma de comienzo; en 3 -8'3%- , ya existían lesiones cutáneas cuando se inició; y, en 18 -50%- , figura al mismo tiempo que las lesiones cutáneas, sin especificar si las precede o es posterior a las mismas. No refieren prurito 6 pacientes -16'7%- .

Placas eritematoescamosas: 23 pacientes -63'9%- .

Placas poiquilodérmicas: 7 pacientes -19'4%- .

Placas ulceradas: 3 pacientes -8'3%- .

Eritrodermia: 13 pacientes -36'1%- , incluyendo los dos SS.

Tumores: 10 pacientes -27'8%- .

Tumores ulcerados: 6 pacientes -16'7%- .

Las lesiones de comienzo, fueron casi siempre, placas eritematoescamosas en las extremidades.

En el diagrama, se muestran las localizaciones de estas lesiones -se incluyen las localizaciones de comienzo de las eritrodermias, salvo cinco casos en que no se habían recogido, y, por la misma razón, quedan excluidos dos casos de placas infiltradas y dos de tumores-:

EXTREMIDADES INFERIORES.....	58
CABEZA.....	41
EXTREMIDADES SUPERIORES.....	35
PLANO ANTERIOR DEL TORAX.....	31
ABDOMEN.....	31
ESPALDA.....	27

Y, en el siguiente diagrama, se muestra la localización de los tumores:

CABEZA.....	II
EXTREMIDADES INFERIORES.....	IO
PLANO ANTERIOR DEL TORAX.....	7
EXTREMIDADES SUPERIORES.....	6
ABDOMEN.....	6
ESPALDA.....	4

Comparando ambos diagramas, se observa que mientras la cabeza supone el lugar de asiento del 25% de los tumores, sólo el 16'9% de las lesiones cutáneas no tumorales tienen esta localización. Por unidad de superficie corporal, los tumores tienen una incidencia 2'5 veces mayor en la cabeza, que en el resto del tegumento.

Sobre cinco pacientes en que se conoce con precisión el momento de comenzar a desarrollarse los tumores, el tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de estos, fue de 8'2 años. El más precoz a los 1'1 años -caso nº 6-, y el más tardío a los 23 años -caso nº 23-. No se registra la forma tumoral "d'emblée".

Hiperqueratosis palmoplantar: 7 pacientes -19'4%-. En 4 -II'I%- palmoplantar, y en 3 -8'3%- exclusivamente plantar.

2.- DISTROFIAS UNGUEALES: 5 pacientes -13'9%-.

3.- ALOPECIA: 7 pacientes -19'4%-. Completa de cuero cabelludo 6 -16'7%-; de cejas 3 -8'3%-; de pestañas 2 -5'6%-; de axilas 4 -II'I%-; de tórax 1 -2'8%-; y de pubis 4 -II'I%-.

La mitad de los pacientes con alopecia completa de cuero cabelludo, presentaban eritrodermia.

4.- ADENOPATIAS PALPABLES: 15 pacientes -41'7%-. En cuello 5 -13'9%-; en axilas 10 -27'8%-; y en ingles 11 -30'6%-.

5.- HEPATOMEGALIA: 3 pacientes -8'3%-.

Se excluye un paciente que tenía una cirrosis hepática. No existe

confirmación histológica sobre la posible especificidad de estas hepatomegalias.

6.- ESPLENOMEGALIA: I paciente -2'8%-. Sin confirmar histológicamente, la posible especificidad de esta esplenomegalia.

7.- SINTOMAS GENERALES: Sólo presentes cuando se produjeron infecciones intercurrentes, o en los estadios finales en casos de evolución fatal.

VIII.- EVOLUCION FATAL

Fallecieron 8 pacientes -22'2%-. La vida media de estos pacientes desde el comienzo de la enfermedad, fue de 14'5 años. La evolución más prolongada fue de 30'1 años -caso nº 24-, y la más breve de 3'5 años -caso nº 21-.

IX.- ERRORES DIAGNOSTICOS

Algunos pacientes habían sido, clínica y/o histológicamente, diagnosticados de eczema, pitiriasis liquenoi-de, psoriasis eritrodérmico, eczemátides, púrpura capilarfítica crónica o linfoma de otro tipo.

X.- DETERMINACIONES ANALITICAS

1.- ANEMIA: Sólo 3 pacientes -8'3%-, presentaban una anemia a su ingreso, y en todos leve. En estadios terminales, o secundariamente a la administración de citostáticos, sí se registraron anemias intensas.

2.- LEUCOCITOSIS: Exceptuando un paciente con un absceso glúteo, sólo en 6 -16'7%-, se observó leucocitosis a su ingreso, y nunca intensa, ni aun en los SS. En controles posteriores, las leucocitosis fueron ocasionales, y casi siempre coincidiendo con infecciones.

3.- LEUCOPENIA: Nunca presente en el primer ingreso. Frecuente después de administrar citostáticos.

4.- FORMULA LEUCOCITARIA: A su ingreso, 11 pacientes -30'6%- tenían linfocitosis -más de 35-, y 8 -22'2%- eosinofilia -más de 5-. A estos últimos pacientes, habría que añadir otros 6 -16'7%-, que mostraron eosinofilias pasajeras durante su evolución posterior. En 5 -13'9%-, se registraron eosinofilias superiores al 15% en algún momento. La eosinofilia máxima fue del 28% -caso n° 22-.

Células de Sézary: Presentes en la sangre periférica de 5 pacientes -13'9%-, en las siguientes cuantías: 1/200 -caso n° 9-, 1% -caso n° 18-, 4% -caso n° 15-, 5% -caso n° 27- y 29% -caso n° 22-. Los cinco pacientes tenían eritrodermia; calificándose los dos últimos, con mayor número de células de Sézary, de SS. La tinción de PAS, mostró las granulaciones citoplasmáticas positivas

 - 248 -

de estas células.

5.- PLAQUETAS: Normales en todos los pacientes a su primer ingreso. Los citostáticos ocasionaron algunas trombopenias.

6.- MEDULOGRAMAS: Se practicaron un total de 30 punciones esternales a 21 pacientes, con la siguiente distribución: una a 15 pacientes, dos a 3 y tres a otros 3.

Si se excluye un caso que presentaba una hipoplasia medular por citostáticos, resultaron normales en 5 pacientes -25%-; 3 -15%- mostraron infiltración linfoidea reactiva, 2 -10%- eosinofilia, y 10 -50%- infiltración linfoidea reactiva y eosinofilia. Por lo tanto, 13 pacientes -65%- presentaban infiltración linfoidea reactiva medular, y 12 -60%- eosinofilia. En ninguno se apreció infiltración de células neoplásicas.

7.- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION: Considerando la edad de los pacientes y, en algunos casos, la existencia de infecciones, la VSG no estaba prácticamente alterada en el primer ingreso. Se elevaba, a veces considerablemente, en los estadios finales de la enfermedad.

8.- ANALISIS DE ORINA: Normal en todos los pacientes, salvo glucosuria en dos diabéticos, y presencia de pigmentos y de urobilina en un cirrótico.

9.- PROTEINOGRAMA: Las proteínas totales y fracciones proteicas no estaban en general alteradas en el primer ingreso. Exceptuando un paciente que padecía cirrosis

hepática, sólo 4 -II'I%- mostraban unas gammaglobulinas superiores a I'60 gr%.

IO.- INMUNOGLOBULINAS: De 9 pacientes -25%- en que se determinaron, 2 -22'2%- presentaban IgG superior a I.600 mg%. No existía aumento de IgA, IgM, ni IgD. En 6 pacientes -I6'7%-, se determinó IgE. Excluyendo un paciente con asma bronquial -tenía una IgE superior a 4.000 u.i./ml-, se encontró aumentada en un caso -nº 33-.

II.- COMPLEMENTO TOTAL Y C'3: Sin alteraciones significativas en los casos que se determinaron.

I2.- ANTICUERPOS CIRCULANTES: En varias ocasiones, se determinaron anticuerpos antinucleares, antimitocondrias, antitiroideos y antifibra-lisa, resultando siempre negativos.

I3.- TTL: Realizado en 5 pacientes -I3'9%-, sólo en uno -caso nº 32-, el porcentaje de linfocitos que sufría transformación linfoblástica frente a la PHA era inferior al 60%, concretamente del 50%.

I4.- LINFOCITOS B Y T EN SANGRE PERIFERICA:

Linfocitos B -por fluorescencia-: Determinados en 4 pacientes -II'I%- . En uno -caso nº 18-, eran inferiores al 15%, concretamente del 10%.

Linfocitos T -por rosetas-: Determinados en los mismos pacientes en que se hicieron linfocitos B. En los cuatro, resultaron inferiores al 55%, concretamente

del 28% -caso n° 18-, 46% -caso n° 27-, 54% -caso n° 30- y 46% -caso n° 33-.

15.- INTRADERMORREACCIONES Y SENSIBILIZACION A DNCB: En seis pacientes que iban a ser tratados con mostaza nitrogenada tópica, se efectuaron intradermorreacciones a una batería de antígenos bacterianos, comprendiendo: tuberculina, candidina, tricotifina y estreptoquinasa-estreptodornasa. También se intentó sensibilizarlos a DNCB.

Distribuyendo estos pacientes según la clasificación de VAN SCOTT -Tabla I, pág 69-, resulta que, de los seis pacientes, cuatro se encontraban en estadio II -placas induradas o pápulas, con o sin eritrodermia-, uno en estadio IV -pápulas, placas o tumores, con o sin eritrodermia, y con adenopatías-, y uno en estadio V -cuando existen lesiones internas, incluidas las expresiones leucémicas-.

Como se indica en la Tabla III, de los cuatro pacientes en estadio II, tres tenían por lo menos una intradermorreacción positiva a alguno de los antígenos referidos, y estos tres pacientes, se sensibilizaron al DNCB -siempre se observó eritema o edema, sin llegar a producirse vesiculación-. El cuarto paciente en estadio II y los dos que se encontraban en estadios IV y V respectivamente, presentaron negatividad a todas las intradermorreacciones, así como a la sensibilización al DNCB. La Tabla IV, expresa la valoración de los resultados a esta sensibilización.

TABLA III

<u>Paciente</u>	<u>Caso nº</u>	<u>Estadío -VAN SCOTT-</u>	<u>Tuberculina</u>	<u>Candidina</u>	<u>Tricofitina</u>	<u>Estreptoquinasa-estreptodornasa</u>	<u>DNCE</u>
JFOG	28	II	+	-	-	+	++
JGS	34	II	+	-	-	+	++
BCG	29	II	-	-	-	-	-
JLR	18	II	-	-	-	-	-
AGH	35	IV	-	-	-	-	-
ETS	27	V	-	-	-	-	-

Intradermorreacciones y sensibilización a DNCE

.../...

TABLA IV

DNCB:	-:	ninguna reacción
	+:	eritema
	++:	eritema y edema
	+++:	vesiculación

Valoración de la sensibilización al DNCB

16.- SISTEMA HLA: Los antígenos de histocompatibilidad, se determinaron en tres pacientes -casos nº 28, 33 y 35-. Uno -caso nº 35- tenía el B8, y dos -casos nº 28 y 33- el complejo A10 -AW25-AW26-.

XI.- RADIOLOGIA

I.- RADIOGRAFIAS SIMPLES: La radiografía de tórax de un paciente -caso nº 12-, mostró una extensión pulmonar de la MF, que ocasionaba un patrón nodular. En otros dos, se apreció una infiltración difusa de bases; confirmando en la necropsia, la especificidad del infiltrado en uno de los casos -nº 26-. Otro paciente, tenía adenopatías en hilios pulmonares. Las restantes radiografías simples realizadas, no ofrecieron interés.

2.- LINFOGRAFIAS: Unicamente se efectuaron en un paciente -caso n° 35-. No se evidenciaron adenopatías en cadenas lumboparaaórticas. Unas adenopatías inguinales, palpables en la exploración, no eran valorables por la existencia de infecciones cutáneas.

XII.- ANALISIS ISOTOPICOS

Se realizaron gammagrafías hepáticas en dos pacientes. En uno resultó normal, y en el segundo -caso n° 35- mostró una desestructuración del parénquima hepático, que, sin embargo, no fue corroborada por el examen histopatológico de una biopsia.

XIII.- ELECTROCARDIOGRAFIA

En seis pacientes, se registraron trastornos de conducción, y en dos, de repolarización. Salvo una paciente de 34 años con una MF en fase tumoral -caso n° 33-, que presentaba ambos tipos de trastornos, todos eran mayores de 60 años.

XIV.- HISTOPATOLOGIA

I.- CUTANEA: Se realizaron 94 biopsias cutáneas. A cada

paciente, se practicó por lo menos una biopsia. La media de biopsias por paciente fue de 2'6.

En las siguientes Tablas, se muestra, el número de biopsias realizadas por pacientes -Tabla V-, por cada tipo de lesión -Tabla VI-, y la localización de las lesiones biopsiadas -Tabla VII-:

TABLA V

1 biopsia a.....	10 pacientes	-27'8%-	= 10 biopsias
2 biopsias a.....	10 pacientes	-27'8%-	= 20 biopsias
3 biopsias a.....	4 pacientes	-11'1%-	= 12 biopsias
4 biopsias a.....	9 pacientes	-25%-	= 36 biopsias
5 biopsias a.....	2 pacientes	-5'5%-	= 10 biopsias
6 biopsias a.....	1 paciente	-2'8%-	= 6 biopsias

Total:	36 pacientes	-100%-	94 biopsias
--------	--------------	--------	-------------

Media de biopsias por paciente: 2'6

Biopsias realizadas por pacientes

TABLA VI

Placas infiltradas.....	47	-50%-
Eritrodermias.....	31	-33%-
Tumores.....	10	-10'6%-
Control del tratamiento con mostaza.....	5	-5'3%-
Eczema de contacto por mostaza.....	1	-1'1%-
Total:		94 -100%-

Biopsias cutáneas por cada tipo de lesión

TABLA VII

Miembros Inferiores...	29 -30'9%-:	21 Placas Infiltradas
		3 Eritrodermias
		3 Tumores
		2 Controles mostaza
Miembros Superiores...	24 -25'5%-:	12 Placas Infiltradas
		10 Eritrodermias
		2 Tumores
Espalda.....	19 -20'2%-:	4 Placas Infiltradas
		10 Eritrodermias
		2 Tumores
		2 Controles Mostaza
		1 Eczema C. Mostaza
Abdomen.....	9 -9'6%-:	6 Placas Infiltradas
		2 Eritrodermias
		1 Control Mostaza
Tórax.....	7 -7'4%-:	3 Placas Infiltradas
		3 Eritrodermias
		1 Tumor
Cabeza.....	6 -6'4%-:	1 Placa Infiltrada
		3 Eritrodermias
		2 Tumores
<hr/>		
Total:	94 -100%-	

Localización de las lesiones biopsiadas

I.I.- Alteraciones epidérmicas: Resultaron sumamente variadas. Con diversa frecuencia, se observó, hiperqueratosis orto y paraqueratósica, acantosis, acantopapilomatosis, atrofia epidérmica, hiperpigmentación de la basal, etc. Algunas de estas modificaciones, mantenían una relación con la morfología clínica de las lesiones; así, la atrofia epidérmica con las placas poiquilodérmicas.

Más característica es la exocitosis de células micóticas. Esta exocitosis, podía realizarse por células micóticas aisladas o salpicadas por la epidermis, o, con una disposición más típica, agrupadas en microabcesos de Darier-Pautrier.

En el examen de las preparaciones histológicas, se excluyó una correspondiente a una placa infiltrada por carecer de fragmento epidérmico, la correspondiente a un eczema de contacto por mostaza y las cinco correspondientes a controles histológicos del tratamiento con mostaza. Restan 87 preparaciones que, consideradas en conjunto, resultan:

TABLA VIII

Sin exocitosis.....	14	-16'1%-
Con exocitosis salpicada.....	41	-47'1%-
Con microabcesos de Pautrier.....	32	-36'8%-
Total:	87	-100%-

Exocitosis y sus tipos, en el conjunto de lesiones biopsiadas

La frecuencia de la exocitosis -como se indica en la siguiente Tabla-, variaba según el tipo de lesión cutánea:

TABLA IX

Placas Infiltradas:

Sin exocitosis.....	4	-8'7%-
Con exocitosis salpicada.....	18	-39'1%-
Con microabcesos de Pautrier.....	24	-52'2%-
Total:		46 -100%-

Eritrodermias:

Sin exocitosis.....	5	-16'1%-
Con exocitosis salpicada.....	20	-64'5%-
Con microabcesos de Pautrier.....	6	-19'4%-
Total:		31 -100%-

Tumores:

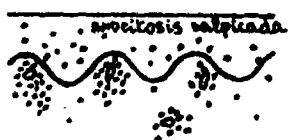
Sin exocitosis.....	5	-50%-
Con exocitosis salpicada.....	3	-30%-
Con microabcesos de Pautrier.....	2	-20%-
Total:		10 -100%-

Exocitosis y sus tipos, en las diversas
lesiones biopsiadas

I.2. Alteraciones dérmicas: Se han diferenciado cuatro tipos de infiltrado dérmico:

- a.- En focos en dermis superficial.
- b.- En banda superficial.
- c.- En focos o dermis superficial, junto a proliferaciones nodulares dermohipodérmicas.
- d.- En extensas proliferaciones tumorales.

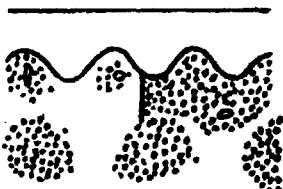
Estos infiltrados, podrían esquematizarse de la siguiente forma:



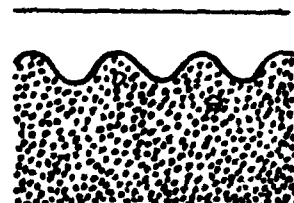
-Focos en dermis superficial-



-Banda superficial-



-Focos o banda superficial,
junto a proliferaciones
nodulares dermohipodérmicas-



-Proliferación tumoral-

Naturalmente, y según muestra la Tabla X, existe una relación entre el tipo de infiltrado y la morfología de la lesión biopsiada:

TABLA X

Placas Infiltradas:

En focos superficiales.....	9	-19'2%-
En banda superficial.....	34	-72'3%-
En focos o banda y nodular.....	4	-8'5%-
Total:		47 -100%-

Eritrodermias:

En focos superficiales.....	11	-35'5%-
En banda superficial.....	19	-61'3%-
En focos o banda y nodular.....	1	-3'2%-
Total:		31 -100%-

Tumores:

Proliferación tumoral.....	10	-100%-
Total:		10 -100%-

Infiltrados dérmicos y sus tipos,
en las diversas lesiones biopsiadas

A continuación, se refiere la citología de los infiltrados, en los tres tipos de lesiones clínicas -placas infiltradas, eritrodermias y tumores-:

TABLA XI

	<u>Placas Infiltradas</u>	<u>Eritrodermias</u>	<u>Tumores</u>
C.M. pequeñas.....	I -2'1%-	IO -32'3%-	-
C.M. pequeñas y medianas.....	2I -44'7%-	I5 -48'4%-	2 -20%-
C.M. pequeñas, medianas y grandes.....	25 -53'2%-	6 -19'3%-	3 -30%-
C.M. medianas y grandes.....	-	-	3 -30%-
C.M. grandes.....	-	-	2 -20%-
Total:	47 -100%-	31 -100%-	10 -100%-
Eosinófilos.....	I6 -34%-	II -35'5%-	6 -60%-
Polimorfonucleares.....	9 -19%-	II -35'5%-	I -10%-
Plasmáticas.....	6 -12'8%-	-	-
Melanófagos.....	27 -57'4%-	I4 -45'2%-	3 -30%-
Siderófagos.....	2 -4'2%-	I -3'2%-	-

C.M.= Célula Micósica

Citología de los infiltrados,
según el tipo de lesión clínica

.../...

Alteraciones a nivel del folículo pilosebáceo: Excluyendo la biopsia correspondiente a un eczema de contacto por mostaza y las cinco correspondientes a controles histológicos del tratamiento con mostaza, restan 88 biopsias. De éstas, en 25 no se apreciaron imágenes foliculares valorables. En las restantes 63, se observaron las siguientes alteraciones:

a.- Exocitosis de células micóticas. Cuya frecuencia, en relación al tipo de lesión clínica, queda expuesta en la siguiente Tabla:

TABLA XII

	<u>Placas Infiltradas</u>	<u>Eritrodermias</u>	<u>Tumores</u>
Sin Exocitosis			
Folicular.....	9 -28'1%-	5 -19'2%-	3 -60%-
Exocitosis Folicular			
Salpicada.....	21 -65'6%-	20 -76'9%-	2 -40%-
Exocitosis Folicular			
en Microabcesos.....	2 -6'3%-	1 -3'9%-	-
Total:	32 -100%-	26 -100%-	5 -100%-

Exocitosis folicular y sus tipos,
en las diversas lesiones biopsiadas

b.- Mucinosiis folicular: De las 63 biopsias, sólo se observó en 10 -15'9%- , con la distribución que se expone en la Tabla XIII:

TABLA XIII

	<u>Biopsias</u> <u>Valorables</u>	<u>Mucinosiis</u> <u>Folicular</u>
Placas Infiltradas.....	32	8 -25%-
Eritrodermias.....	26	2 -7'7%-
Tumores.....	5	- -
Total	63	10 -15'9%-

Mucinosiis folicular,
en las diversas lesiones biopsiadas

2.- GANGLIONAR: Se examinaron cinco adenopatías, dos correspondientes a un mismo paciente. En todas, se observó reticulosis lipomelánica, sin poderse asegurar la presencia de células micósicas.

3.- HEPATICA: Se practicó punción hepática a ciegas a un paciente -caso nº 35-, cuya gammagrafía hepática, había informado sobre una desestructuración del parenquima de este órgano. No se observó infiltración alguna de células micósicas, sin embargo, a nivel de los espacios porta, existían unos ligeros infiltrados, constituidos por linfocitos de aspecto normal, eosinófilos y algunos polimorfonucleares.

4.- CITOLOGIA DE ESPUTO: Se evidenciaron células micósicas, en el esputo de un paciente -caso nº 12-, con afectación pulmonar específica por la MF.

5.- NECROPSIAS: De los ocho pacientes que fallecieron, se practicó necropsia a tres -casos nº 16, 21 y 26-. Además de las lesiones cutáneas, en un paciente -caso nº 16-, se observó infiltración hepática específica; en otro -caso nº 26-, de las cadenas ganglionares cervical lateral derecha y axilar izquierda, y del pulmón; y en el tercero -caso nº 21-, del tiroides, corazón, pulmón, bazo, riñón y próstata.

Estos infiltrados, podían estar constituidos por pequeños nidos bien delimitados de células micósicas -como en el hígado del primer paciente-, o bien, podían disponerse de forma difusa -como en el pulmón del segundo paciente-, a veces desestructurando completamente

el órgano, por existir una enorme proliferación de estas células -como en la próstata del segundo paciente-. Las células micósicas, frecuentemente, eran muy atípicas, mostrando un núcleo parcialmente aclarado, con membrana gruesa, fina red cromática y demás caracteres de acentuada desdiferenciación tumoral. Algunas, eran multinucleadas, o tenían un núcleo cerebriforme de gran tamaño.

XV.- MICROSCOPIA ELECTRONICA

En algunos pacientes -caso nº 31 y 33-, se tomaron muestras mediante biopsia cutánea, para, una vez procesadas según la técnica descrita -pág 66-, ser examinadas al microscopio electrónico.

Pudieron observarse células micósicas, tanto en exocitosis epidérmica -fig 74 y 75-, como en los infiltrados dérmicos -fig 72, 73 y 76-. Presentaban núcleos hipercromáticos, con acúmulos de cromatina en su membrana, y con acentuadas indentaciones en toda la periferia que, en ocasiones, llegaba a ser francamente cerebriforme.

También se analizaron, los caracteres ultraestructurales de las células de Sézary -fig 77-, presentes en la sangre periférica de una paciente con un SS -caso nº 27-.

XVI.- CAUSAS DE MUERTE

Considerando los datos clínicos y hallazgos necrópsicos, las causas de muerte, de los tres pacientes a los que se practicó necropsia, fueron:

a.- Edema agudo de pulmón: Un paciente -caso nº 21-.

b.- Complicaciones del tratamiento con citostáticos:

b.1.- Depresión medular: Un paciente -caso nº 26-.

b.2.- Metamorfosis grasa masiva del hígado: Un paciente -caso nº 16-.

XVII.- TRATAMIENTO

I.- ANTES DE LA ASISTENCIA EN NUESTRO SERVICIO:

Antihistamínicos: Casi nunca mejoraron el prurito.

Corticoides tópicos y por vía general: 18 pacientes -50%-, habían sido tratados con corticoides. Resultados pobres, a veces parciales o incluso brillantes, pero de corta duración.

Citostáticos: Una paciente -caso nº 33- tratada con ciclofosfamida, no experimentó mejoría alguna. Otra -caso nº 26-, tratada con vincristina y ciclofosfamida, permaneció once años en situación estacionaria.

Radioterapia: En un paciente -caso nº 16-, la radioterapia de los tumores cutáneos, había conducido a su resolución.

Parece interesante destacar, que en dos pacientes -casos nº 17 y 31-, expuestos al sol de forma prolongada por residir en las Islas Canarias, la enfermedad estuvo durante años estabilizada.

2.- EN NUESTRO SERVICIO:

2.1.- Farmacológico tradicional:

Antihistamínicos: En general, no mejoraron el prurito.

Queratolíticos: El ácido salicílico, en vehículo graso, se mostró útil en el tratamiento de la hiperqueratosis palmoplantar.

Corticoides tópicos y por vía general: con escasos resultados o de duración limitada, similares a los conseguidos fuera de nuestro servicio.

Citostáticos: Por vía general, se administraron diversos citostáticos -ciclofosfamida, vincristina, clorambucil, azatioprina, mostaza nitrogenada, etc.-, sin mucho éxito o seguido de agravaciones en poco tiempo. Además, ocasionaron frecuentes depresiones hemáticas que obligaban a suspenderlos, favorecieron la aparición de infecciones -abscesos, forunculosis, erisipela, flebitis, infecciones urinarias, etc.- y, en el caso de la ciclofosfamida, motivaron alopecias difusas y cistitis hemorrágicas.

En los tumores de una paciente -caso nº 26-, se efectuaron inyecciones de ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, sin conseguir resolverlos, aunque, es de considerar, se trataba de un caso desesperado, con una gran placa tumoral, que ya se había mostrado resistente a otras terapéuticas.

Inmunoterapia inespecífica con DNCB: Las placas

infiltradas de dos pacientes -casos nº 13 y 25-, respondieron favorablemente, a la estimulación inmunitaria celular inespecífica, mediante aplicaciones de DNCR.

2.2.- Radioterapia:

A.- Rayos X:

A.1.- Selectiva: En nueve pacientes, se radiaron tumores cutáneos. Todos los tumores se resolvieron, con una excepción -caso nº 26-; algunos a dosis totales bastante bajas. El único fracaso, correspondió a la gran placa tumoral ya referida, como también resistente a las inyecciones intralesionales de citostáticos.

A.2.- Radiación corporal total: Efectuada en un paciente -caso nº 4-, que presentaba numerosas placas infiltradas. Buen resultado, pero se desconoce la evolución posterior.

B.- Betatrón -acelerador lineal de electrones-: Los tumores de una paciente -caso nº 33-, se resolvieron al ser radiados con este método.

2.3.- Mediante aplicaciones de mostaza nitrogenada a toda la superficie cutánea: Hasta el momento, se han incluido en este programa de tratamiento, ocho pacientes -casos nº 17, 18, 27, 28, 29, 33, 34 y 35-. A la hora de valorar los resultados, debe excluirse un paciente en estadio de placas infiltradas -caso nº 17-, por desarrollar una urticaria de contacto y un eczema de contacto a la mostaza, a pesar de haberse previamente intentado, inducir una tolerancia inmunológica a esta droga.

La casuística, comprende por lo tanto, siete pacientes tratados, que, distribuidos según la clasificación


de VAN SCOTT -Tabla I, pág 69-, resulta:

	<u>Casos n°</u>
	18
Estadio II.....4 -57'1%- pacientes:	28
	29
	34
Estadio IV.....2 -28'6%- pacientes:	33
	35
Estadio V.....1 -14'3%- paciente:	27

Coincidiendo con la cuarta microdosis intravenosa de mostaza para inducir la tolerancia inmunológica, se iniciaron las aplicaciones tópicas a toda la superficie cutánea, de mostaza nitrogenada diluida. Se comenzó con una aplicación diaria o a días alternos, para, una vez conseguido la desaparición de las lesiones o ya en franca mejoría, pasar a una aplicación semanal o bimensual.

Frecuentemente, el prurito intenso motivado por la MF, obligó a alternar la mostaza con algún esteroide tópico al principio del tratamiento; posteriormente, y por acción de la mostaza, desaparecían las lesiones y con ellas el prurito, lo que permitía suspender el esteroide. En ocasiones, también se efectuaron aplicaciones de alguna grasa, para mitigar la sequedad de la piel ocasionada por la mostaza.

En tres pacientes, se observó durante los primeros



- 270 -

meses de tratamiento, una pigmentación bronceada de la piel, atribuible a la mostaza, que, posteriormente, desaparecía.

A las pocas semanas o meses de iniciar las aplicaciones de mostaza, los pacientes se encontraron muy mejorados o asintomáticos.

Los cuatro pacientes que presentaban una MF en estadio II y la paciente en estadio V con un SS -caso n° 27-, se encuentran asintomáticos y realizan aplicaciones periódicas de mostaza, ya muy espaciadas, para prevenir recidivas. La paciente con un SS, recibió además clorambucil, en consideración a la presencia en sangre de células de Sézary; pero las manifestaciones cutáneas, sólo desaparecieron con las aplicaciones de mostaza.

A un paciente con una MF eritrodérmica y adenopatías -caso n° 35-, por lo tanto en estadio IV, se administraron, además del tratamiento tópico, tres ciclos intravenosos de mostaza, a razón de 2 mg diarios durante diez días por cada ciclo. La eritrodermia desapareció, y las adenopatías disminuyeron de tamaño unas y se resolvieron otras. Se continúa con este tratamiento.

Una paciente con una MF en estadio IV, con tumores y adenopatías -caso n° 33-, fue también tratada mediante ciclos intravenosos de mostaza, con la misma pauta que en el caso anterior, habiéndose efectuado hasta el momento dos ciclos. Con ello, se resolvieron las adenopatías. Respecto a los tumores, unos desaparecieron al ser radiados con Betatrón, y otros se redujeron de tamaño o asimismo desaparecieron al ser directamente inyectados con mostaza diluida. En la actualidad, se

- 271 -

continúa este último tratamiento en algunos tumores que aún persisten, junto a las aplicaciones periódicas de mostaza por toda la superficie cutánea, no habiéndose observado la aparición de nuevas lesiones.

.../...

-DISCUSSION-

.../...

El estudio comparativo de nuestra casuística con las grandes series referidas en la introducción, arroja, según se analiza a continuación, unos resultados bastante superponibles.

I.- DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES

Un 63'9% de nuestros pacientes presentaban la forma clásica de ALIBERT-BAZIN, y un 36'1% la eritrodérmica, de estos, dos tenían un SS -casos 22 y 27-. No observamos la forma tumoral d'emblée. En la serie de EPSTEIN y cols, los porcentajes respectivos son del 86'1%, 6'9% y 6'9%. Por lo tanto, la forma de ALIBERT-BAZIN es con mucho la más frecuente, seguida de las formas eritrodérmica -incluyendo aquí el SS- y tumoral d'emblée.

II.- SEXO

Registramos un predominio de varones -63'9%- , que se repite constantemente, y con escasas variaciones, en las demás series: CYR y cols, el 63'6%; EPSTEIN y cols, el 57'6%; FUKS y cols, el 68%; VONDERHEID y cols, el

66'1%. Agrupando estas cuatro grandes series, el 63'6% eran varones -sensiblemente igual a nuestra serie-. Podemos por lo tanto afirmar, que la MF incide casi con doble frecuencia en los varones que en las hembras.

III.- ANTECEDENTES FAMILIARES

La aparición de MF en dos miembros de la misma familia, es del todo excepcional en la literatura -BREHMER-ANDERSSON-. No registramos esta coincidencia entre los familiares de nuestros pacientes. Tampoco, un mayor número de neoplasias que en el resto de la población.

IV.- ANTECEDENTES PERSONALES

Durante el tiempo en que los pacientes permanecieron bajo nuestro control, se diagnosticaron, un carcinoma espinocelular, otro sudoríparo y un basalioma, que, sin embargo, no son estadísticamente significativos.

Salvo procesos acaecidos como complicación de la MF o de su tratamiento -infecciones-, la incidencia de enfermedades no tumorales no fue mayor en estos pacientes.

V.- COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

En nuestra serie, las edades límites de comienzo de la enfermedad fueron de 12 -caso nº 7- y 78 años -caso nº 21-. La edad media fue de 47'2 años. En la serie de EPSTEIN y cols, la mayoría de los casos se iniciaron entre los 40 y 60 años.

VI.- TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA PRIMERA CONSULTA EN NUESTRO SERVICIO

El tiempo medio transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta la primera asistencia en nuestro servicio fue de 6'2 años, con límites de 2 meses -casos nº 9, 11 y 36- y 30 años -caso nº 24-. En la serie de EPSTEIN y cols, de 7'3 años, con límites de 2 meses y 48 años.

La edad media de los pacientes en el momento de la primera asistencia, fue de 53'4 años. En la serie de CYR y cols, de 56 años.

Por lo tanto, la MF se inicia con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida, soliendo transcurrir unos años -alguna vez decenios-, hasta que el paciente, por iniciativa propia o por indicación facultativa -frecuentemente después de un fracaso terapéutico-, es asistido en un centro médico, con capacidad para un diagnóstico y tratamiento correcto de su enfermedad. Es de suponer, que el desarrollo sanitario de los últimos años, reducirá este tiempo.

VII.- SINTOMATOLOGIA

I.- MANIFESTACIONES CUTANEAS: La mayoría de nuestros pacientes -83'3%-, presentaron prurito en algún momento de su evolución; en ocasiones -25%-, como síntoma de comienzo.

Las lesiones cutáneas más frecuentes, fueron placas eritematoescamosas, a veces de aspecto psoriasiforme o eczematoide, lo que motivó errores diagnósticos. En algunos pacientes -19'4%-, se observaron placas infiltradas de aspecto poiquilodérmico, con diversos grados de hiperpigmentación y atrofia. Trece pacientes -36'1%-, desarrollaron eritrodermia, pero sólo en dos, pudo ser encuadrada como parte de un SS, al presentar 5% y 29% de células de Sézary en sangre periférica. Totalizando tres de las más amplias series publicadas -EPSTEIN y cols, FUKS y cols, y VONDERHEID y cols-, la forma eritrodérmica representa un 12% entre 496 pacientes.

En cuanto a los tumores cutáneos, llegaron a presentarlos, dieciseis de nuestros pacientes -27'8%-. En la serie de EPSTEIN y cols, el 53'5%, y en la de FUKS y cols, el 15'2%. En relación al resto de la superficie cutánea, estos tumores fueron 2'5 veces más frecuentes en la cabeza si se considera la proporción de superficie que representa. En el 60% de los pacientes que tenían tumores, al menos uno se ulceró. Ambos hechos -alta incidencia de tumores en la cabeza y su tendencia a ulcerarse-, están ampliamente recogidos en la literatura -BREHMER-ANDERSSON-.

Una hiperqueratosis palmoplantar, se apreció en el 11'1% de los pacientes, y exclusivamente plantar, en el

8'3%. Su aparición en la MF, sobre todo en la forma eritrodérmica, como un componente más del cuadro cutáneo, también está extensamente reflejada en la literatura.

2.- DISTROFIAS UNGUEALES: En forma de engrosamientos, estriaciones, pérdida de brillo, cambios de coloración, etc., se apreciaron en el 13'9% de los pacientes.

3.- ALOPECIA: Preferentemente de cuero cabelludo, aunque también de cejas, pestañas, axilas, tórax y pubis, en relación con la infiltración cutánea y afectación del folículo pilosebáceo. Se observaron en el 19'4% de los pacientes, casi siempre portadores de eritrodermia.

4.- ADENOPATIAS PALPABLES: Han sido referidas con desigual frecuencia: EPSTEIN y cols, en el 74'4%; FUKS y cols, en el 55%; VONDERHEID y cols, en el 16'9%. Las encontramos en el 41'7% de los pacientes, siendo su localización variable.

5.- HEPATOMEGALIA: Presente en el 8'3% de los casos. En la serie de EPSTEIN y cols, en el 21'5%, y en la de BLOCK y cols, en el 5'3%. Cabe señalar, que el hallazgo clínico de una hepatomegalia en un paciente con MF, no implica, necesariamente, una infiltración específica del hígado por células micóticas, según muestran las necropsias. Contrariamente, pueden observarse proliferaciones de estas células en hígados que clínicamente no se apreciaban aumentados de tamaño.

6.- ESPLENOMEGALIA: Sólo se encontró en un paciente -2'8%. En otras series, se refiere con mayor frecuencia: EPSTEIN y cols, en el 13'2%.

7.- SINTOMAS GENERALES: Al igual que en otras series, el estado general, sólo se vió comprometido en estadios terminales de la enfermedad o cuando se desarrollaron infecciones, apareciendo entonces, fiebre, astenia, anorexia, etc.

Por lo tanto, los síntomas más frecuentes de la MF son: el prurito, que puede preceder al resto del cuadro, las placas eritematoescamosas -por ser la forma clásica de ALIBERT-BAZIN la más común-, los tumores y las adenopatías. La forma eritrodérmica, suele acompañarse, además de por adenopatías, de hiperqueratosis palmoplantar, distrofias ungueales y alopecias, pudiendo, alguna vez, observarse estas manifestaciones en la forma de ALIBERT. En nuestra experiencia, la incidencia de hepatoesplenomegalia es baja, y, como en la de otros autores, el estado general se encuentra preservado durante bastante tiempo.

VIII.- EVOLUCION FATAL

La vida media de los ocho pacientes que fallecieron, fue de 14'5 años desde el comienzo de la enfermedad -12 años en la serie de EPSTEIN y cols, y 8'1 años en la de CYR y cols-. La evolución más rápida,

de 3'5 años -caso nº 21-, y la más prolongada, de 39'7 años -caso nº 24-. En la serie de EPSTEIN y cols, las edades límites respectivas, corresponden a 1'6 y 37 años.

Por lo tanto, la MF es un linfoma de evolución lenta.

IX.- ERRORES DIAGNOSTICOS

Coinciden con los referidos por otros autores. Así, en algunos pacientes, se establecieron los diagnósticos falsos de eczema, psoriasis eritrodérmico, púrpura capilarítica crónica, pitiriasis liquenoide y linfoma de otro tipo.

Consecuencia de su rareza y capacidad para simular otros procesos, sobre todo en su comienzo, es que la MF da lugar a frecuentes errores diagnósticos.

X.- DETERMINACIONES ANALITICAS:

I.- ANEMIA: Con algunas excepciones, únicamente los pacientes en fases terminales de la enfermedad y/o bajo tratamiento intenso con citostáticos, presentaron anemia de consideración.

2.- SERIE BLANCA -CELULAS DE SEZARY-: En general, la aparición de leucocitosis se relacionó con complicaciones infecciosas, y la de leucopenia con la

administración de citostáticos. Ni aún los dos pacientes con SS, mostraron una leucocitosis importante.

Respecto a la fórmula leucocitaria, lo más destacable, fue la existencia de eosinofilia -por encima del 5%-, en algún momento de la evolución de catorce pacientes -38'9%- . En cinco -13'9%-, superior al 15%. Y siendo la máxima eosinofilia del 28% -caso nº 22-. CYR y cols, la encuentran en el 17% de sus pacientes, con una máxima del 43%.

Células de Sézary: En cinco pacientes -13'9%-, se identificaron células de Sézary en sangre periférica, con una representación del 1/200 -caso nº 9-, 1% -caso nº 18-, 4% -caso nº 15-, 5% -caso nº 27- y 29% -caso nº 22-. Los dos últimos, se consideraron SS -aunque el límite del 5% es arbitrario, refiriéndose, por su parte, WINKELMANN, PERRY y cols, a "PreSézary", cuando el porcentaje de células de Sézary en sangre periférica, no alcanza el 10%-. Cifras muy superiores, han sido determinadas, en algunos casos, por otros autores -TASWELL y cols-. En nuestros cinco pacientes, se trataba de la variedad grande de célula de Sézary, no observando la variedad pequeña, ni en estos ni en otros pacientes, pese a buscarla intencionadamente. Los cinco, presentaban la forma eritrodérmica de MF. En la serie de VONDERHEID y cols, se señala la relación entre MF eritrodérmica y SS: De 31 pacientes con eritrodermia, en 9 no encontraron células de Sézary, en 7 entre el 1 y el 10%, y en 15 más del 10%. Sin embargo, las relaciones entre la forma clásica de la MF, la MF eritrodérmica y el SS, no se han establecido todavía con datos objetivables, dado que sólo en los últimos años, ha

aumentado el interés por el SS. Varios de nuestros casos eritrodérmicos son anteriores a esta fase y, aunque revisados, quizás en alguno pudo pasar desapercibida la presencia de células de Sézary.

Por último, se pudieron observar las granulaciones citoplasmáticas PAS positivas de estas células, según han sido descritas en la literatura -TASWELL y cols, CLENDENNING, BRECHER y VAN SCOTT-.

3.- PLAQUETAS: Las únicas modificaciones plaquetarias, se relacionaron con la administración de citostáticos, que ocasionaron trombopenias.

4.- MEDULOGRAMAS: En 30 punciones medulares, practicadas a 21 pacientes, nunca se observó infiltración específica por células micósicas. Con frecuencia, existía una infiltración linfoidea reactiva -65%- y/o eosinofílica -60%-. Resultados similares, refieren otros autores -BLOCK y cols-.

5.- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION: Elevada en estadíos finales de la enfermedad y cuando sobrevenían complicaciones infecciosas.

6.- ANALISIS DE ORINA: No registra en esta afección, anormalidades significativas.

7.- PROTEINOGRAMA: Considerando exclusivamente las determinaciones efectuadas en el primer ingreso de los pacientes -antes de terapéuticas agresivas y/o situaciones terminales-, no se apreciaron alteraciones

valorables de la albúmina ni de las globulinas.

Por lo tanto, la MF, salvo en sus fases terminales o por acción del tratamiento o complicaciones infecciosas, cursa, en general, sin alteraciones de la serie roja, de las plaquetas, de la velocidad de sedimentación, de la orina, ni de las proteínas plasmáticas. La punción medular practicada de forma sistemática, con alguna excepción, no aporta datos nuevos al estudio de estos pacientes, siendo los hallazgos, la mayoría de las veces, inespecíficos.

8.- INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR:

8.1.- Humoral: Excluyendo un paciente que padecía asma bronquial, la IgE únicamente estaba elevada en otro paciente -caso nº 33- entre cinco -20%-. Elevaciones de la IgE, se han comunicado en diversas ocasiones -TAN y cols, MACKIE y cols-, sin que pueda afirmarse si se trata de un fenómeno inespecífico o relacionado con la MF como linfoma T. No hemos podido constatar los aumentos de IgA apreciados por otros autores -GREIDING y cols, ROBINOWITZ y cols-, ni encontramos alteraciones de las restantes inmunoglobulinas.

El complemento total y la fracción C'3, determinados en varios pacientes, resultaron normales.

No se observaron anticuerpos circulantes anómalos -antinucleares, antimitocondrias, antitiroideos, etc.-.

Los resultados de la determinación de linfocitos B en sangre periférica, no permiten extraer conclusiones.

8.2.- Celular: La disminución de los linfocitos T en la sangre periférica de los cuatro pacientes en que

se determinaron -casos nº 18, 27, 30 y 33-, se corresponde con otras investigaciones -ZACHARIAE y cols, MACKIE y cols-.

No se apreciaron modificaciones destacables en el TTL con PHA. Algunos autores -LANGERS y cols-, encuentran una disminución de la capacidad de transformación blástica de los linfocitos T, sobre todo en la fase tumoral.

En los seis pacientes en que se realizaron intradermoreacciones a una batería de antígenos microbianos -casos nº 18, 27, 28, 29, 34 y 35-, se hallaron positivities en los estadios iniciales de la enfermedad -seguimos aquí la clasificación de VAN SCOTT: pág 69-, siendo las lecturas negativas en los estadios avanzados. Exactamente lo mismo sucedió en estos pacientes, con la prueba de sensibilización al DNCB.

Este progresivo empobrecimiento de la respuesta celular, con el desarrollo de la enfermedad, se corresponde con la impresión general del conjunto de otros estudios -GREIDING y cols, UMBERT y cols, MACKIE y cols, KLEIN y cols, NORDQUIST y cols, BLAYLOCK y cols-.

Por lo tanto, en la MF, los trastornos inmunitarios más destacados, se producen cuando la afección se encuentra en una fase avanzada, comprometiéndose, fundamentalmente, la respuesta inmunitaria celular.

9.- SISTEMA HLA: De los antígenos determinados por DICK, como de mayor incidencia en la MF que en los controles -grupo WI9, B8 y A1-, se encontró el B8 en uno -caso nº 35- de los tres pacientes -casos nº 28, 33 y 35- en que se determinó el sistema HLA.

XI.- RADIOLOGIA

I.- RADIOGRAFIAS SIMPLES: La radiografía de tórax, puede evidenciar algunas infiltraciones pulmonares específicas, como en uno de nuestros pacientes -caso nº 12-, que presentaba una serie de imágenes nodulares. Otras veces, es imposible, sin ayuda de otras exploraciones, precisar si se trata de lesiones específicas, como en dos de nuestros pacientes, que presentaban una infiltración difusa de bases pulmonares, cuya especificidad, sólo pudo comprobarse en uno -caso nº 26-, gracias al examen postmortem. Supone, en todo caso, el medio más fácil e insustituible, para controlar periódicamente, posibles extensiones de la enfermedad a los pulmones, una de las localizaciones viscerales más frecuentes.

2.- LINFOGRAFIAS: Sólo estará indicada, cuando se sospeche la invasión de alguna de las cadenas ganglionares no accesibles, como medio para obtener información sobre las mismas. En cadenas ganglionares accesibles, el examen histopatológico es de elección, pues permite determinar si se trata de adenopatías específicas, mientras que las desestructuraciones ganglionares apreciables en la linfografía, pueden corresponder a reacciones inespecíficas, sobre todo, considerando la frecuencia de infecciones cutáneas en la MF. En el único caso -nº 35-, que se realizaron linfografías, no se obtuvo, por las razones indicadas, resultado práctico alguno.

XII.- ANALISIS ISOTOPICOS

Algo similar que con la linfografía, sucede con la gammagrafía hepática como medio para establecer un diagnóstico de extensión. En general, tiene poco valor real; ninguno en los dos casos que se realizó.

Por lo tanto, la radiografía simple de tórax supone un medio imprescindible en la MF, para establecer un diagnóstico de extensión pulmonar, debiendo efectuarse controles repetidos, sobre todo en fases avanzadas -tumores cutáneos, adenopatías bien desarrolladas-, en que el peligro de esta localización aumenta.

El interés de otras radiografías simples, linfografías u otros estudios radiológicos especializados, así como de las gammagrafías hepáticas, se limita a casos seleccionados.

XIII.- ELECTROCARDIOGRAFIA

En una paciente de 34 años con una MF clásica en estadio tumoral -caso nº 33-, se registraron trastornos de conducción y repolarización, que, sin otra causa que lo justifique, deben, por lo menos, hacer sospechar una infiltración específica del miocardio, difícil de demostrar, sobre todo, si se considera que en algunas series de necropsias, esta afectación no es en absoluto

excepcional -BLOCK y cols en el 35'5%-.

Menos valor tendrían los trastornos electrocardiográficos que se registraron en pacientes de edad avanzada, salvo en uno -caso nº 2I-, con un E. C. G. normal en su primer ingreso, y alterado un año y medio más tarde, demostrándose en la necropsia una infiltración del miocardio por células micósicas.

Por lo tanto, el E. C. G. puede en algunos casos, hacer sospechar una invasión cardíaca.

XIV.- HISTOPATOLOGIA

Se ha referido la célula micósica, comprendiendo no sólo las de núcleo grande, hipercromático e irregular, sino también, las de núcleo mediano o pequeño, de similares características.

Ya en I.893, QUINQUAND y LEREDDE, y en I.907, HERXHEIMER y HUBNER, describieron la célula micósica, como de núcleo pequeño. Posteriormente, la concepción de esta célula, ha variado notablemente de unos autores a otros -NANTA, BLUEFARB, CIVATTE, etc.-.

La célula micósica sería un linfocito T, quizás protagonista de una reacción crónica de inmunidad celular, que, en un momento dado, se transformaría en una célula neoplásica. En principio, esta sería indistinguible de un linfocito normal -igual tamaño e iguales marcadores de membrana-, pero, una detenida observación de cortes finos -o mejor con microscopía electrónica-, mostraría los pliegues irregulares y profundos

de su núcleo. Cuando alcanza mayor tamaño -doble o más-, su aspecto al microscopio óptico es inconfundible. Este tamaño diverso de la célula micósica, ha sido puesto de manifiesto por ORBANEJA y cols en 1.971, y por LONG y MIHM, también en 1.971. De igual forma, la célula de Sézary puede ser de pequeño, mediano y gran tamaño.

En el proceso de desdiferenciación neoplásica, las células micósicas van perdiendo los caracteres morfológicos linfocitarios, y así, en algunos tumores cutáneos e infiltrados viscerales, pueden encontrarse unas células de núcleo globuloso, con gruesa membrana nuclear y fina red cromática, similares a las que se observan en los anteriormente denominados reticulosarcomas. En estas células, como demostraron BURG y BRAUN-FALCO, el proceso de desdiferenciación conlleva la pérdida de los marcadores de membrana propios del linfocito T. En 45 necropsias examinadas, RAPPAPORT y THOMAS observaron en los infiltrados viscerales de la MF, que, entre estas células cuya morfología no hace pensar en una MF, aparecen de vez en cuando, como salpicando el resto del infiltrado, unas células grandes, de núcleo cerebriforme, a veces muy irregular, incluso tortuoso, y, en ocasiones, hasta doble o múltiple. RAPPAPORT y THOMAS sólo denominan célula micósica a esta variedad, que, como ya se refirió, sería a nuestro juicio el exponente máximo de la desdiferenciación neoplásica, tratándose, por lo tanto, de una célula micósica de gran tamaño transformada -en el análisis de nuestra casuística, se incluye, junto a las que simulan un reticulosarcoma, entre las células micósicas



- 287 -

grandes, aunque se refiere con todos sus caracteres en la descripción de algunas biopsias de tumores y de algunas necropsias-. Probablemente, RAPPAPORT y THOMAS reservaron la denominación de célula micósica a esta variedad, porque, a menudo, era el único elemento del infiltrado que les permitía hacer el diagnóstico de MF. En la piel, las encontraron infrecuentemente, y, cuando presentes, no eran imprescindibles para el diagnóstico, que podía establecerse perfectamente por los restantes caracteres citológicos y estructurales. Denominaron como "células linfoides atípicas", a las calificadas por otros autores como células micósicas.

Sólo el conocimiento de las diversas formas que la célula micósica puede desarrollar en el proceso dinámico de transformación neoplásica, evita el confusio- nismo reinante en este campo durante decenios, y per- mite diagnosticar la MF en todas sus fases y localiza- ciones.

Con el criterio expuesto, se observará nuestro mate- rial de biopsias y necropsias.

I.- CUTANEA:

I.I.- Alteraciones epidérmicas: Sobre las 87 biopsias consideradas, la epidermis mostró de forma variable, hiperqueratosis orto y paraqueratósica, acantosis, acantopapilomatosis, atrofia, hiperpigmen- tación de la basal, etc. La atrofia epidérmica, fre- cuentemente en relación con placas poiquilodérmicas.

En el 84%, existía exocitosis de células micósicas, predominando en las placas infiltradas -91'3%- , y con menor frecuencia en las eritrodermias -83'9%- y

.../...

tumores -50%-. Esta exocitosis se producía de forma salpicada en el 56'2% de los casos y agrupándose las células micósicas en microabcesos de Pautrier en el 43'8%. Los microabcesos resultaron más frecuentes en las placas infiltradas -52'2%-, que en las eritrodermias -19'4%- y tumores -20%-.

I.2.- Alteraciones dérmicas: La mayoría de las placas infiltradas -72'3%-, mostraron un infiltrado característico en banda superficial, que contactaba íntimamente con la epidermis. En pocas ocasiones, quedaba respetada una estrecha franja subepidérmica. Profundamente solía continuarse con ligeros infiltrados perivasculares.

Con menor frecuencia -19'2%-, se apreció en la dermis superficial, un segundo tipo de infiltrado, focal o parcheado, casi siempre perivascular, menos constituido que el anterior, y nada específico si exceptuamos la citología.

El infiltrado de las placas en evolución tumoral, puede considerarse intermedio entre los correspondientes a placas y tumores: En dermis superficial, denso infiltrado en banda o, alguna vez, focal, junto a proliferaciones nodulares dermohipodérmicas, no muy extensas.

En la forma eritrodérmica, estos tres tipos de infiltrado -en banda, focal y en banda/focal más nodular-, representaron respectivamente el 61'3%, 35'5% y 3'2% de las biopsias. El único infiltrado nodular, correspondía a una eritrodermia -caso nº 35-, clínicamente no muy eritematosa, en la que la palpación percibía una infiltración cutánea profunda.

Por último, los tumores estaban constituidos por densas proliferaciones de células micósicas, que ocupaban todo o casi todo el espesor de la dermis, pudiendo interesar también la hipodermis. Superficialmente, lo más común, era la presencia de una franja subepidérmica respetada, o invadida por escasas células micósicas. Menos veces, la proliferación tumoral contactaba con la epidermis. A menudo, se observaron fibras colágenas bien conservadas, en el interior de la tumoración.

Otros hallazgos, como vasodilatación superficial, generalmente en relación con placas eritrodermicas, parecieron menos interesantes.

Citología: En casi todas las biopsias de placas infiltradas -97'9%- y en bastantes de eritrodermias -67'7%-, se observaron células micósicas con núcleos de mediano o gran tamaño. Todos los tumores estaban constituidos por este tipo de células, y, además, en algún caso -nº 26-, los núcleos aparecían globulosos, aclarados, con gruesa membrana y fina red cromática, y, a veces, de gran tamaño y cerebriiformes o múltiples. Son estos, caracteres de gran desdiferenciación, ya referidos. Con cierta frecuencia, la celularidad de los tres tipos de lesiones, quedaba enriquecida por la presencia de eosinófilos, polimorfonucleares y melanófagos.

Entre las biopsias en que se apreciaron folículos pilosebáceos valorables, existía exocitosis folicular en el 73% de los casos, y mucinosis folicular en el 15'9%.

2.- GANGLIONAR: Se examinaron cinco ganglios de cuatro pacientes. En todos se observó una reticulosis lipomelánica, sin poder diferenciar con seguridad, la posible existencia de células micósicas. FUKS y cols, encuentran entre 48 pacientes con biopsia ganglionar, 31 con infiltración específica de MF y 17 con reticulosis lipomelánica, y EPSTEIN y cols, entre 81 biopsias correspondientes a 61 pacientes, 32 con infiltración específica, 41 con reticulosis lipomelánica y 8 sin anomalías. Ya se refirió en la Introducción -pag 52-, que la presencia de reticulosis lipomelánica, debe hacer pensar que la enfermedad ha dejado de estar localizada exclusivamente en la piel.

3.- HEPATICA: La única biopsia hepática realizada -caso nº 35-, no evidenció una posible invasión del hígado, como podía sugerir la gammagrafía. Unos infiltrados inespecíficos a nivel de los espacios porta, resultaron insuficientes para extraer conclusiones.

4.- CITOLOGIA DE ESPUTO: La observación de células micósicas en el esputo de un paciente de MF -como en el caso nº 12-, revela la especificidad de un infiltrado pulmonar.

5.- NECROPSIAS: Tres necropsias -casos nº 16, 21 y 26-, han permitido apreciar, como las vísceras pueden ser invadidas por densas proliferaciones de células micósicas, o bien por infiltrados más o menos difusos. Llama la atención en uno de los pacientes -caso nº 21-, la amplia afectación de las vísceras, y en otro

-caso nº I6-, la existencia de micrometástasis hepáticas de células micósicas, junto a una metamorfosis grasa aguda de este órgano. Ninguno de estos hallazgos, fueron sospechados clínicamente; por lo que el diagnóstico de extensión, basado en la clínica y exploraciones complementarias, puede distar bastante de lo que muestra el exámen necrópsico.

Con gran frecuencia -y coincidiendo con las experiencias de LONG y MIHM y de RAPPAPORT y THOMAS-, se observaron las células micósicas repetidamente descritas como muy desdiferenciadas.

Nuestra experiencia para establecer el diagnóstico de MF en el exámen de las vísceras, nos sugiere que debe ser un diagnóstico acumulativo más que basado en un sólo dato, pero que el tipo variable de célula micósica descrito, es altamente característico de MF, y se encuentra en la mayoría de las necropsias.

Por lo tanto, en la MF, la epidermis puede mostrar gran número de alteraciones, siendo la más característica, la exocitosis de células micósicas -y aún más en microabcesos de Pautrier-, presente en la mayoría de las biopsias, sobre todo en las correspondientes a placas infiltradas. En la dermis, lo más frecuente, es la existencia de un infiltrado epidermotropo en banda superficial, más constante en las placas infiltradas. Cuando las placas evolucionan a tumores, comienzan a aparecer proliferaciones nodulares. Los tumores, están ya constituidos, por extensas proliferaciones bastante homogéneas.

En los ganglios, pueden encontrarse infiltrados

específicos o, frecuentemente, reticulosis lipomelánica.

La extensión a las vísceras -que sólo el examen necrópsico permite conocer con exactitud-, se hace en densas proliferaciones o en infiltrados más difusos.

Constituyen los infiltrados, células micósicas de diverso tamaño. Cuando la enfermedad se inicia, predominan las de pequeño tamaño, sorprendiéndose sólo algunas de mediano y gran tamaño. Con el progreso de la enfermedad, las últimas se hacen más frecuentes, siendo predominantes en los tumores cutáneos y, sobre todo, en las localizaciones viscerales, donde sus núcleos pueden adquirir gran atipismo, perdiendo los caracteres clásicos. Frecuentemente, se observan entre las células micósicas, eosinófilos y polimorfonucleares, cuyo significado está por dilucidar.

XV.- MICROSCOPIA ELECTRONICA

Los caracteres ultraestructurales de la célula micósica, apreciados tanto en la piel -fig 72, 73, 74, 75 y 76- como en la sangre periférica -fig 77-, coinciden con los descritos por otros autores -LUTZNER y cols, ROSAS-URIBE y cols, SANCHEZ YUS, etc.-. Lo más característico, es que su núcleo -de pequeño, mediano o gran tamaño-, por la gran irregularidad de su contorno, aparece como cerebriforme o incluso en serpentín, y muestra una gran riqueza cromática.

XVI.- CAUSAS DE MUERTE

Se han señalado como causa más frecuente de muerte en los pacientes de MF: la propia enfermedad, la elevada incidencia de infecciones -neumonía, sepsis- y el efecto tóxico de fármacos agresivos -FUKS y cols, EPSTEIN y cols, BLOCK y cols-.

Si se consideran únicamente los tres pacientes con necropsia, fallecieron de edema agudo de pulmón -caso nº 21-, metamorfosis grasa masiva del hígado -caso nº 16- y depresión medular -caso nº 26-. Las dos últimas causas, atribuibles a efectos secundos indeseables de los citostáticos.

XVII.- TRATAMIENTO

I.- TRADICIONAL: Diversos tratamientos fuera y dentro de nuestro servicio, efectuados en la forma tradicional con esteroides y citostáticos, sólo consiguieron, en el mejor de los casos, remisiones temporales de la enfermedad. Además, ocasionaron indeseables efectos colaterales.

Las placas infiltradas de dos pacientes -casos nº 13 y 25-, respondieron favorablemente a la inmunoterapia inespecífica, mediante sensibilización provocada con pincelaciones de DNCB.

La radioterapia a dosis bajas resolvió los tumores cutáneos con una excepción -caso nº 26- que tampoco respondió a las inyecciones intralesionales de

ciclofosfamida y 5-fluorouracilo. La radiación corporal total de un paciente -caso nº 4-, se mostró eficaz, haciendo desaparecer numerosas placas infiltradas. La radiación con electrones acelerados -Betatrón-, también fundió los tumores de una paciente -caso nº 33-. Resultados similares con la radioterapia, han sido comunicados por CYR y cols, EPSTEIN y cols, y FUKS y cols -los dos últimos grupos, con buenos resultados en el uso del Betatrón-. En España, OTERO LUNA entre otros, ha descrito la técnica de radiación corporal total con electrones acelerados.

2.- MEDIANTE APLICACIONES DE MOSTAZA NITROGENADA A TODA LA SUPERFICIE CUTANEA: Tratamiento iniciado por SIPOS y JAKSO en I.956. A partir de I.959, HASERICK y cols, lo extienden por Estados Unidos. En I.973, VAN SCOTT y KALMANSON, publican la primera serie importante de pacientes tratados con este procedimiento: la mitad de 76 pacientes, llegaron a estar completamente libres de lesiones cutáneas, persistiendo la curación con un tratamiento continuado. Trece de los pacientes, permanecían asintomáticos al cabo de 20 años. Los pacientes que peor respondieron, como puede suponerse, fueron aquellos con afectación extracutánea concomitante.

Este tratamiento, no obstante, plantea un problema práctico importante: entre el 30 y el 50% de los pacientes, acaban sensibilizándose a la mostaza. Debido a ello, VAN SCOTT y KALMANSON, ensayaron dos métodos, uno para desensibilizar a los pacientes que ya no toleraban la mostaza, y otro para inducir una tolerancia

inmunológica, previa al tratamiento, mediante microdosis intravenosas de mostaza. Con este último procedimiento, no tuvieron sensibilización alguna en doce pacientes.

La mostaza nitrogenada es también un buen tratamiento local para el psoriasis. Precisamente en pacientes de psoriasis, se ensayó la técnica de inducción de la tolerancia inmunológica -BAER y cols, BREZA y cols-.

Recientemente, VAN SCOTT ha revisado los resultados de una serie muy amplia de pacientes en los que se había inducido tolerancia a la mostaza, encontrándolos menos favorables que en un principio: un 36% de los pacientes inducidos se sensibilizaron, contra un 49% de los no inducidos. Ante esto, ha ideado un nuevo método, consistente en asociar a las inyecciones intravenosas, una pequeña dosis por vía oral. Con esta pauta, sólo se sensibilizó uno de diez pacientes.

En nuestra experiencia, con el primitivo método de VAN SCOTT, sólo hemos tenido un caso de sensibilización hasta el momento.

Los resultados terapéuticos en los siete pacientes en que pudo continuarse el tratamiento, pueden considerarse, al igual que en la experiencia de otros autores, como muy buenos, ya que cuatro pacientes en estadio II y uno en estadio V con un SS, se encuentran asintomáticos, y dos pacientes en estadio IV, han evolucionado favorablemente.

-CONCLUSIONES-

.../...

I.- LA MICOSIS FUNGOIDE ES UN LINFOMA T.

II.- SU INCIDENCIA EN LOS VARONES ES CASI EL DOBLE QUE EN LAS HEMBRAS.

III.- TIENE PREFERENCIA POR LA MADUREZ DE LA VIDA -CUARTA A SEXTA DECADAS-, AUNQUE PUEDE COMENZAR EN LA ADOLESCENCIA O YA DURANTE LA VEJEZ.

IV.- SE INICIA EN LA PIEL, DONDE PERMANECE LOCALIZADA DURANTE UN TIEMPO EN GENERAL PROLONGADO, A VECES HASTA UNO O INCLUSO VARIOS DECENIOS. ROTA LA BARRERA CUTANEA, SE DISEMINA A LOS GANGLIOS Y VISCERAS, PROVOCANDO LA MUERTE DEL PACIENTE.

V.- COMO SINTOMAS CUTANEOS, DESTACAN EL PRURITO Y EL DESARROLLO DE PLACAS INFILTRADAS Y DE TUMORES RECIDIVANTES. LAS FORMAS ERITRODERMICAS, FRECUENTEMENTE SE ACOMPAÑAN DE ALOPECIAS, QUERATODERMIAS PALMOPLANTARES Y DISTROFIAS UNGUEALES.

VI.- AL IGUAL QUE EN OTROS LINFOMAS, SE REQUIERE UN DIAGNOSTICO DE EXTENSION EXPLORANDO LAS CADENAS GANGLIONARES Y, CUANDO SE SOSPECHEN, INVESTIGANDO POSIBLES INFILTRADOS VISCERALES ESPECIFICOS.

VII.- DEL CONJUNTO DE DETERMINACIONES ANALITICAS, LO MAS SIGNIFICATIVO, ES UNA DEPRESION DE LA INMUNIDAD CELULAR, QUE SE ACENTUA CONFORME LA ENFERMEDAD PROGRESA. Y SE EVIDENCIA POR LA NEGATIVIZACION DE LAS INTRADERMORREACCIONES A UNA BATERIA DE ANTIGENOS BACTERIANOS Y LA INCAPACIDAD PARA PROVOCAR UNA SENSIBILIZACION AL DNCB.

VIII.- HISTOLOGICAMENTE, LAS IMAGENES MAS CARACTERISTICAS EN LA PIEL, SON LA DE UNA EXOCITOSIS EPIDERMICA, A MENUDO EN MICROABCESOS DE DARIER-PAUTRIER, Y LA DE UN INFILTRADO DERMICO EPIDERMOTROPO EN BANDA SUPERFICIAL. EN EL ESTADIO TUMORAL, SE OBSERVAN DENSAS PROLIFERACIONES CELULARES.

EN LOS GANGLIOS, PUEDE APRECIARSE UNA RETICULOSIS LIPOMELANICA, O DEMOSTRARSE UNA INFILTRACION ESPECIFICA.

EN LAS VISCERAS, INFILTRADOS ESPECIFICOS DIFUSOS O PROPIAMENTE TUMORALES.

IX.- LA CITOLOGIA DE ESTOS INFILTRADOS, MUESTRA UNAS CELULAS DE NUCLEO PLEGADO E HIPERCROMATICO Y DE CITOPLASMA ESCASO, DENOMINADAS CELULAS MICOSICAS -NO PATOGNOMONICAS-.

A NUESTRO JUICIO, PUEDEN DIFERENCIARSE TRES TIPOS DE CELULAS MICOSICAS: DE PEQUEÑO, MEDIANO Y GRAN TAMAÑO; CON UN GRADIENTE EN EL SENTIDO DE PEQUEÑO A GRAN TAMAÑO, CONFORME SE ACENTUA LA DESDIFERENCIACION NEOPLASICA CON LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD. EN ALGUNOS TUMORES CUTANEOS E INFILTRADOS VISCERALES, PUEDE OBSERVARSE UN CUARTO TIPO DE CELULA MICOSICA,

COMPLETAMENTE DESDIFERENCIADA, MORFOLOGICA -NUCLEO ACLARADO, CON GRUESA MEMBRANA NUCLEAR Y FINA RED CROMATICA- Y FUNCIONALMENTE -PERDIDA DE LOS MARCADORES DE MEMBRANA PROPIOS DEL LINFOCITO T-, QUE A MENUDO ES PRONUNCIANTE; Y AUN, ENTRE ESTAS ULTIMAS, UN QUINTO TIPO DE NUCLEO MOSTRUOSO Y CEREBRIFORME O, A VECES, MUY DEFORMADA.

ADEMAS DE ESTAS CELULAS MICOSICAS, NO ES INFRECUENTE LA PRESENCIA DE UN NUMERO VARIABLE DE EOSINOFILOS Y POLIMORFONUCLEARES.

X.- CUANDO EN LA SANGRE PERIFERICA DE UN PACIENTE CON UNA MICOSIS FUNGOIDE ERITRODERMICA, SE DEMUESTRAN CELULAS MICOSICAS -O DE SEZARY-, NOS REFERIMOS A UN SINDROME DE SEZARY -EN ALGUN MOMENTO DE LA EVOLUCION DE PACIENTES CON MICOSIS FUNGOIDE NO ERITRODERMICA, TAMBIEN HAN PODIDO DEMOSTRARSE CELULAS MICOSICAS EN SANGRE PERIFERICA-.

XI.- NADA PUEDE ASEGURARSE SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE ESTA AFECCION. QUIZAS SE ENCUENTRE IMPLICADO, UN ESTIMULO ANTIGENICO PERSISTENTE DESCONOCIDO.

XII.- EL PRONOSTICO, HASTA HACE POCOS AÑOS INFAUSTO EN LA MAYORIA DE LOS CASOS DESPUES DE UNA EVOLUCION GENERALMENTE PROLONGADA Y SIN QUE LOS ESTEROIDES NI CITOSTATICOS PERMITIESEN MEJORARLO SENSIBLEMENTE, HA CAMBIADO TOTALMENTE SI SE SORPRENDE LA ENFERMEDAD CUANDO AUN ESTA LOCALIZADA EN LA PIEL E INSTAURA TRATAMIENTO MEDIANTE APLICACIONES PERIODICAS DE MOSTAZA NITROGENADA A TODA LA SUPERFICIE CUTANEA, QUE, EN LOS

TUMORES, PUEDE COMPLETARSE CON INYECCIONES INTRALESIONALES Y/O RADIOTERAPIA.

NO ESTA DETERMINADA, LA MAYOR CONVENIENCIA DE ALGUNA DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO CON CITOSTATICOS PROPUESTAS, CUANDO LA ENFERMEDAD SE HA DISEMINADO.

XIII.- ES PUES DE IMPORTANCIA DECISIVA, COMO EN TANTOS OTROS CAMPOS DE LA ONCOLOGIA, ESTABLECER UN DIAGNOSTICO PRECOZ, QUE, AFORTUNADAMENTE, EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES CON MICOSIS FUNGOIDE PUEDE HACERSE CON UN MINIMO DE COMPETENCIA, DADO EL TIEMPO QUE LA ENFERMEDAD PERMANECE LOCALIZADA EN LA PIEL.

-RESUMEN-

.../...

Comprende esta tesis, una extensa introducción, en la que se consideran todos los aspectos en torno a la Micosis Fungoide -MF- y al Síndrome de Sézary -SS-, desde la primera descripción en 1.806 por el barón de ALIBERT hasta la actualidad.

Con este conocimiento previo, se analiza un grupo de 36 pacientes, asistidos en la Iª Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de Madrid desde el año 1.963, con especial referencia a los hallazgos histopatológicos. Ocho de estos pacientes, fueron incluidos en un programa de tratamiento, mediante aplicaciones periódicas a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida.

INTRODUCCION

La MF ha sido un linfoma conflictivo hasta 1.973, debido a su escasa personalidad histológica y citológica. A partir de 1.967, la microscopía electrónica, la citogenética y, sobre todo, la nueva clasificación inmunológica de los linfomas, han solucionado en su mayor parte el problema.

LA MF HASTA 1.967: La MF es una enfermedad poco frecuente. Se observa preferentemente en personas de 40 a 70 años, con una mayor incidencia en el varón. Su duración media es de unos diez años.

Se distinguen tres formas clínicas: la forma clásica o de ALIBERT, la forma tumoral d'embleo y la forma eritrodérmica. A su vez, la forma de ALIBERT, comprende tres fases sucesivas: una fase premicótica o estadio I, una fase de placas infiltradas o estadio II y una fase tumoral o estadio III.

El substrato histopatológico de la fase premicótica, así como de la forma eritrodérmica, es a veces el de una dermatitis crónica inespecífica, pero, a menudo, tres caracteres sugieren una MF: a/ el infiltrado suele disponerse en banda superficial; b/ pueden encontrarse células micóticas -son células de escaso citoplasma anfófilo y un núcleo del tamaño del de un histiocito pero con la densidad cromática del de un linfocito-; c/ estas células tienen un gran epidermotropismo, pudiendo encontrarse en la epidermis de forma salpicada o bien agrupadas en microabcesos de Pautrier.

En la fase de placas infiltradas, se acentúan los caracteres anteriores: la banda infiltrativa es más densa y ancha, el epidermotropismo más intenso y las células micóticas son de mayor tamaño y más numerosas.

En los tumores, la citología es sumamente variable, pudiendo resumirse en cuatro tipos: a/ lo más frecuente es un infiltrado polimorfo, en que las células micóticas se entremezclan con eosinófilos, polimorfonucleares y linfocitos, y, a veces, con células plasmáticas; b/ infiltrado indistinguible de un reticulosarcoma; c/ rara vez, infiltrado indistinguible de un linfosarcoma; d/ infiltrado indistinguible de una enfermedad de Hodgkin.

La frecuencia de la afectación extracutánea, varía

desde un 9% según ALLEN, hasta un 82% según BLOCK y cols. La imagen histológica en las vísceras, es muy similar a la que se ha referido en los tumores cutáneos, y presenta gran variabilidad.

Por lo tanto, al final de los años sesenta, el principal problema de la MF se centra en su histología, aparentemente inespecífica en su comienzo, y excesivamente polimorfa y cambiante en la fase tumoral, donde, a menudo, parece transformarse en otro tipo de linfoma. Su célula, aparentemente específica, es poco llamativa cuando se encuentra, y, a veces, no aparece o resulta difícil diferenciarla de otros elementos del infiltrado.

El eventual paso de esta célula a la sangre, en el llamado Síndrome de Sézary, ofrece la oportunidad de estudiarla en estado puro, sin contaminación por el resto del infiltrado dérmico.

EL SS HASTA 1.967: Entre 1.938 y 1.949, A. SEZARY describió el síndrome que lleva su nombre. Esta descripción, fue enriquecida por TASWELL y WINKELMANN en 1.961. Se trataría básicamente de una eritrodermia muy pruriginosa, acompañada de leucocitosis con presencia de células mononucleares atípicas en sangre periférica. Con frecuencia variable presentaría adenopatías generalizadas, trastornos de la pigmentación, queratodermia plantar, alopecia y distrofias ungueales. La histopatología de la piel era similar a la de la MF, y nunca encontraron infiltración de la médula ósea. SEZARY describió las células atípicas de la sangre, como algo mayores que un neutrófilo y destacando por su gran núcleo, que llegaba a ocupar los $\frac{4}{5}$ de la

célula, muy hipercromático e irregular, a veces, tan profundamente plegado, que parecería lobulado.

En ningún momento, se han dado argumentos mínimamente sólidos en favor de la independencia entre MF y SS, siendo conveniente adelantar, que el criterio actual, casi universalmente admitido, es que la MF en su forma clásica, puede mostrar en un momento dado, una fase leucémica. Este componente leucémico, sería mucho más frecuente en la forma eritrodérmica, la cual, sería el equivalente de lo que podría denominarse el SS clásico. El hecho de que en la mayoría de las investigaciones citológicas, se hayan separado ambos grupos de pacientes -MF y SS-, debe interpretarse como una conveniencia metodológica.

LA MF Y EL SS DESDE 1.967:

Microscopía electrónica: La célula de Sézary muestra al microscopio electrónico un núcleo cerebriforme, que en los cortes aparece serpentino, con lobulaciones y numerosos pliegues, a menudo interconectados por estrechos puentes; es rico en cromatina. El citoplasma es escaso y pobre en organelas. Esta célula, se halla también en la piel, ganglios y vísceras, tanto en los pacientes de SS como de MF, y ha sido identificada con la célula micótica del microscopio óptico. Pero, una célula similar, aunque en número muy inferior, se ha encontrado en los infiltrados de diversas dermatosis benignas no tumorales y en la reacción inflamatoria de varios tumores epiteliales.

Citogenética: La célula de Sézary responde generalmente poco a los mitógenos, pero lo suficiente como para demostrar su naturaleza linfocitaria y para que

se haya podido hacer un estudio citogenético en 23 casos, cuyos resultados pueden resumirse así: heteroploidia, marcadores múltiples y falta de formación de módulos y clones. En suspensiones celulares a partir de infiltrados tisulares de MF, ERKMAN-BALIS y RAPPAPORT hallaron las mismas anomalías del cariotipo que en las células de Sézary. La citofotometría ha dado resultados coincidentes con la citogenética.

Immunopatología:

I.- Marcadores de membrana: Estudiados ampliamente en las células de Sézary circulantes desde 1.972. Nunca se han demostrado marcadores propios de los linfocitos B. Frecuentemente forman rosetas espontáneas con hemates de carnero como los linfocitos T. Pero también se comportan como células nulas, y cuando forman rosetas espontáneas su avidez es escasa -de 3 a 5 hemates-. Simultáneamente, se ha ido comprobando su escasa reactividad frente a los mitógenos que habitualmente estimulan los linfocitos T. Se ha considerado, que la pérdida de los marcadores de membrana y de la reactividad propia de los linfocitos T, sería un cambio intrínseco a la naturaleza neoplásica de la célula, atribuible al proceso de dediferenciación neoplásica.

También en los infiltrados dérmicos, se ha comprobado el carácter de linfocito T de la célula micótica, pero aquí el problema se complica debido al polimorfismo y variabilidad del infiltrado.

2.- Inmunidad celular y humoral: Aunque con datos aún parciales, parece que en la forma clásica de la MF, la inmunidad celular se encuentra normal o muy

poco alterada en las fases incipientes y deprimida en las fases avanzadas. En el SS, la escasez de linfocitos T normales y el aumento en el suero del factor inhibidor de la migración de macrófagos, explicaría la depresión de la inmunidad celular "in vitro" e "in vivo".

En cuanto a la inmunidad humoral, existen por lo general, tanto en la MF como en el SS, unos niveles normales de inmunoglobulinas totales, y en bastantes casos, una elevación de IgA e IgE.

CONCEPTO ACTUAL Y PROBLEMAS PENDIENTES:

I.- Relaciones entre la MF y el SS. Concepto unitario: Ya se ha expuesto la identidad entre MF y SS, y de lo referido anteriormente, se desprende la identidad entre la célula micósica y la célula de Sézary. Todavía no se ha estudiado, con qué frecuencia, en qué momento, con qué intensidad y durante cuánto tiempo, la forma clásica de ALIBERT y la forma eritrodérmica, presentarían fases leucémicas.

2.- La célula micósica -o célula de Sézary-: Los estudios ultraestructurales, tanto en la piel como en la sangre periférica, han demostrado que la célula micósica es de tamaño variable, siendo la variedad pequeña difícilmente distinguible al microscopio óptico de un linfocito normal. Ello explicaría su aparente ausencia en muchas biopsias y el diagnóstico de leucemia linfática crónica en algunos casos de SS, a pesar de de ser nula o escasa la infiltración de la médula ósea. Pero una célula similar, se ha encontrado en dermatosis benignas, en cultivos de piel normal, en ganglios linfáticos normales y reactivos, entre linfocitos normales

al ser estimulados por mitógenos, en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y en cultivo de linfocitos normales al que se había añadido el sobrenadante de un cultivo de linfoma de Burkitt.

3.- Naturaleza y patogenia de la MF: De las observaciones referidas, podría extraerse la siguiente hipótesis:

En condiciones normales, existiría un clono muy reducido de linfocitos T con una función peculiar, para la que sería preciso un considerable aumento de la interfase nucleocitoplasmática. Ante un estímulo adecuado -mitógenos, antígenos, virus, etc.-, dicho clono proliferaría notablemente. Un estímulo crónico de este tipo, podría originar determinadas alteraciones genéticas, que darían lugar a un clono de células malignas, y a su manifestación clínica como MF.

Actualmente, nadie discute que, en su fase tumoral al menos, la MF es un verdadero linfoma, pero, ¿cuándo y cómo empieza a serlo?:

La existencia de una fase premicótica, a menudo eczematoide, y la observación ultraestructural de una aposición de las células micóticas a las células de Langerhans, consideradas como un sistema eliminador de antígenos de contacto, ha hecho que se haya elaborado la siguiente hipótesis patogénica de la MF:

La acción persistente de uno o varios antígenos de contacto y/o un fallo de las células de Langerhans en su función eliminadora de antígenos, darían lugar a una estimulación antigénica continua, la cual originaría a la larga un trastorno en la regulación de la respuesta inmunológica y, como anteriormente se

indicaba, un clono de linfocitos T malignos.

Esta teoría, aunque sugestiva, deja indudablemente cabos sueltos.

4.- Relaciones de la MF con otros linfomas: Quizás, el problema de la posible transformación de la MF en otro tipo de linfoma, esté aún sin resolver completamente. Es indudable que en bastantes casos, los tumores, las adenopatías y los infiltrados viscerales, son indistinguibles, al microscopio óptico y electrónico, de los considerados hasta hace poco linfomas histiocitarios, y, en algunos casos, de la enfermedad de Hodgkin.

RAPPAPORT y THOMAS piensan que la célula micósica al malignizarse, agrandaría y aclararía su núcleo, hasta simular un histiocito maligno, pero esto está por demostrar. Por otro lado, la célula de Sternberg no es absolutamente patognomónica de la enfermedad de Hodgkin, pudiéndose observar ocasionalmente en múltiples procesos benignos y malignos.

Así, la independencia nosológica de la MF parece hoy un hecho suficientemente demostrado. Ciertos problemas todavía pendientes, indican sólo la insuficiencia actual de nuestros conocimientos sobre la biopatología linfocitaria.

EVOLUCION Y PRONOSTICO: En los últimos años, un enfoque multidisciplinario del problema, ha arrojado abundante luz sobre la evolución natural y pronóstico de la enfermedad, pudiendo resumirse en seis puntos:

1.- La MF se origina en la piel y durante varios años es una enfermedad exclusivamente cutánea.

2.- Desde la piel se diseminaría a los ganglios

linfáticos e, inmediatamente, a las vísceras, preferentemente bazo, pulmón, hígado, riñón y médula ósea.

3.- Un paciente que no reciba tratamiento efectivo y que no muera, como antes era casi la regla, por una infección intercurrente, acabará falleciendo por una diseminación visceral de la enfermedad.

4.- La presencia de tumores cutáneos, úlceras o adenopatías palpables, son signos de mal pronóstico -50% de supervivencias al año de aparecer los tres signos simultáneamente-.

5.- La presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia, indican muy mal pronóstico -supervivencia media de tres meses-.

6.- Las adenopatías son signo de mal pronóstico, tanto si son específicas como si muestran el cuadro reactivo de la linfopatía dermopática.

TRATAMIENTO: En 1.972, EPSTEIN y cols llegaron a la conclusión, de que aún cuando muchas drogas mejoraban clínicamente a muchos pacientes, no existía evidencia de que alguna prolongase la vida media. Esta situación ha comenzado a cambiar.

Gracias a los trabajos de FUKS y cols y de VAN SCOTT y cols, se dispone de dos modalidades terapéuticas que están consiguiendo no sólo remisiones, sino verdaderas curaciones totales cuando se sorprende la enfermedad durante los años en que permanece limitada a la piel.

FUKS y cols sustituyeron la clásica radioterapia superficial de contacto por la radiación con electrones de alta energía -tratamiento energético de toda la piel con 2.000 a 3.000 rads en un sólo ciclo-.

VAN SCOTT y KALMANSON comprobaron que las

aplicaciones periódicas a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida en agua, mantenía a un buen número de pacientes en remisión total después de más de dos años. Para los tumores, proponen inyecciones intralesionales de esta misma droga también diluida.

En pacientes con afectación ganglionar o visceral, habría que llegar con la radiación o la quimioterapia a los órganos invadidos. La radioterapia interna de la MF se haya aún en fase de ensayo. Respecto a la quimioterapia -ampliamente empleada con escaso éxito-, la novedad ha sido sustituir los programas de poliquimioterapia, por una monoquimioterapia a dosis bajas. Así, VAN SCOTT y cols, partiendo del efecto beneficioso de la mostaza nitrogenada diluida sobre lesiones cutáneas, ensayaron con éxito la administración intravenosa de la misma a dosis bajas en fases más avanzadas de la enfermedad. De forma paralela, WINKELMANN y cols, tras ocho años de experiencia, preconizan los alquilantes a bajas dosis en el tratamiento del SS -estos autores emplean clorambucil-.

Cabe por último señalar, el empleo de transfer factor en un caso de MF con depresión de la inmunidad celular, de gammaglobulina antilinfocitaria en dos casos de SS avanzado, y de leucoforesis repetidas en otro caso de SS; así como, los resultados prometedores, recientemente publicados, sobre la aplicación de la PUVA-terapia -psoralenos + luz ultravioleta de larga longitud de onda- a la MF.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan 36 pacientes de MF asistidos en nuestro servicio en los últimos quince años. Estos pacientes, se seleccionaron entre los que figuran en el archivo de historias clínicas y material de histoteca, considerando exigitivos un diagnóstico de certeza y una información clínica, analítica e histopatológica suficiente.

En los dos últimos años, se efectuaron determinaciones para conocer el estado inmunitario humoral y celular: Inmunoglobulinas, complemento total y C'3, linfocitos T y B en sangre periférica, TTL, intradermorreacciones a una batería de antígenos bacterianos y sensibilización a DNCB. En algunos casos, se determinaron los antígenos de histocompatibilidad -Sistema HLA-, mediante técnica de linfocitotoxicidad.

Cuando estuvieron indicados, se realizaron estudios radiológicos, electrocardiográficos e isotópicos.

Se practicaron 94 biopsias cutáneas, cinco ganglionares y una hepática, que fueron tecnificadas de forma habitual y teñidas sistemáticamente con hematoxilina-eosina y von Giesson. Se efectuaron improntas de dos tumores cutáneos, que se tiñeron con Giemsa y Papanicolaou. En un paciente se hicieron extensiones de esputo para identificar células atípicas. Varias muestras de piel y una de sangre periférica -en un SS-, fueron examinadas con un microscopio electrónico de transmisión, modelo Zeiss EM-10-B. Se realizaron tres necropsias, que aportaron una mayor información.

Los tratamientos indicados fuera y dentro de nuestro servicio, se clasificaron en dos grupos:

a/ Farmacológico -antihistamínicos, corticoides tópicos y por vía general, citostáticos tópicos, intralesionales y por vía general, e inmunoterapia inespecífica con DNCB-; b/ Radioterápico -rayos X de forma clásica y radiación con Betatrón-.

Se estableció un protocolo terapéutico inspirado en las pautas de VAN SCOTT, mediante aplicación periódica a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida en agua, junto a inyecciones intratumorales de la misma en caso necesario -en una paciente además se radiaron algunos tumores cutáneos con Betatrón- y administración intravenosa de dosis bajas si la MF se encontraba en fase extracutánea -o de cloarmbucil si se trataba de un SS según preconiza WINKELMANN-. Para desarrollar este protocolo, se clasificó la MF en los seis estadios de VAN SCOTT. Hasta el momento, se han incluido ocho pacientes, que periódicamente han sido controlados para efectuar las modificaciones oportunas del tratamiento y vigilancia del potencial desarrollo de otros linfomas o de tumores cutáneos de otra estirpe. Se refieren los primeros resultados a los dos años de iniciado este programa.

RESULTADOS

Los 36 pacientes se distribuyen de la siguiente manera: 23 formas clásicas o de ALIBERT -I3 en estadio de placas infiltradas y IO en estadio tumoral-; 11 formas eritrodérmicas sin leucemia o con menos de un 5% de células de Sézary en sangre periférica; y 2 formas eritrodérmicas con más de un 5% de células de Sézary en sangre periférica -SS-. Predominan los varones

-23- sobre las hembras -13-. La edad media al comienzo de la enfermedad fue de 47'2 años, siendo admitidos en nuestro servicio por término medio 6'2 años más tarde.

Figuran como síntomas más comunes: prurito, placas infiltradas eritematoescamosas, placas poiquilodérmicas, eritrodermia, tumores que mostraron preferencia por la cabeza, y adenopatías. En ocasiones -sobre todo coincidiendo con eritrodermia-, alopecias, hiperqueratosis palmoplantares y distrofias ungueales. En tres pacientes -excluyendo un cirrótico-, se apreció hepatomegalia, y sólo en uno, esplenomegalia. Se conservó el estado general, salvo cuando sobrevinieron infecciones intercurrentes o en fases terminales de la propia enfermedad. Se conoció el fallecimiento de ocho pacientes, en los que la vida media desde el comienzo de la MF resultó de 14'5 años.

En la revisión de las historias clínicas y de las biopsias, se registraron diversos errores diagnósticos.

No se encontraron alteraciones destacables de la serie roja. Tampoco de los leucocitos totales, pero sí de la fórmula leucocitaria, pues con frecuencia existía eosinofilia, con un valor máximo del 28%. Cinco pacientes con eritrodermia presentaban células de Sézary en sangre periférica -variedad grande en todos los casos-, con una representación del 1/200, 1%, 4%, 5% y 29%, considerándose los dos últimos SS. Estas células, mostraron granulaciones citoplasmáticas PAS positivas. Las plaquetas permanecieron dentro de límites normales, fuera de las trombopenias ocasionadas por los citostáticos. Se efectuaron 30 medulogramas a

veintiún pacientes. En ninguno se apreció infiltración específica; tres pacientes tenían una infiltración linfoidea reactiva, dos una eosinofilia y diez ambos cuadros. La VSG sólo se elevó significativamente en estadios finales o por infecciones intercurrentes. Tampoco se registraron modificaciones destacables del proteinograma.

En relación a posibles trastornos de la inmunidad humoral, existía aumento de IgE en un caso entre cinco valorables, las cifras de complemento total y C'3 resultaron normales en varias determinaciones, no se demostraron anticuerpos anómalos circulantes, y el porcentaje de linfocitos B en sangre periférica se encontraba dentro de límites normales en tres pacientes y disminuido en uno. Respecto a la inmunidad celular, los linfocitos T en sangre periférica estaban disminuidos en los cuatro casos en que se determinaron por el test de formación de rosetas -mismos pacientes en que se determinaron linfocitos B por inmunofluorescencia-, sólo un paciente entre cinco mostró un TTL por debajo del 60% -concretamente del 50%- y, por último, existían positivities de las intradermoreacciones a una batería de antígenos bacterianos y de la sensibilización al DNCB en tres pacientes con una MF en estadio II -clasificación de VAN SCOTT- y negatividades de ambas pruebas en otros tres pacientes en estadios II, IV y V.

La radiografía de tórax mostró anormalidades en cuatro pacientes: una infiltración nodular, dos infiltraciones difusas y unas adenopatías hiliares. Los resultados del único estudio linfográfico no fueron

significativos.

Se realizaron dos gammagrafías hepáticas, una resultó normal y la otra informó sobre una desestructuración del parenquima hepático.

Se registraron alteraciones electrocardiográficas en una paciente de 34 años; quizás secundarias a una invasión específica del miocardio, ya que aparentemente no eran atribuibles a otra causa. En pacientes de mayor edad, no se valoraron las alteraciones observadas.

De las 94 biopsias cutáneas practicadas -con una media de 2'6 por paciente-, cinco correspondían a controles histológicos del tratamiento con mostaza, una a un eczema de contacto por mostaza y las 88 restantes a todo tipo de lesiones cutáneas específicas.

Se hallaron diversas alteraciones epidérmicas; la mayoría poco o nada expresivas -algunas en relación al tipo de lesión; así, atrofia epidérmica en placas poiquilodérmicas-. Si resultó muy significativa, la exocitosis de células micóticas, bien de forma salpicada -en el 47'1% de las biopsias-, o bien en microabcesos de Darier-Pautrier -en el 36'8%-. Esta exocitosis fue más frecuente -sobre todo la segunda forma- en las placas infiltradas que en las eritrodermias y tumores.

En la dermis se diferenciaron cuatro tipos de infiltrado: en banda superficial, en focos superficiales, en focos/banda superficial junto a proliferaciones nodulares dermohipodérmicas, y extensas proliferaciones propiamente tumorales. En las placas infiltradas y eritrodermias, predominó el tipo en banda superficial, seguido muy de lejos por el tipo en focos superficiales. El tipo en focos/banda superficial junto a

proliferaciones nodulares, sólo se observó en una placa de evolución tumoral y en una eritrodermia con infiltración profunda. Los tumores estaban constituidos por extensas proliferaciones celulares. Fundamentalmente se diferenciaron en estos infiltrados células micósicas, considerando como tales las de núcleo hipercromático e irregular y citoplasma escaso, fuesen de pequeño, mediano o gran tamaño. También se consideraron células micósicas, algunas de núcleo grande, aclarado, con fina red cromática y gruesa membrana nuclear, y otras, menos numerosas, de núcleo monstruoso y cerebriforme o, a veces, multinucleadas, observadas en algunos tumores e infiltrados viscerales, que se apreciaron como secundarias al proceso de dediferenciación neoplásica. Con cierta frecuencia, se distinguieron eosinófilos y polimorfonucleares entre las células micósicas, así como melanófagos en dermis superficial.

En el 15'9% de los folículos pilosebáceos valorables existía mucinosis, y en el 73% exocitosis folicular, casi siempre salpicada, de células micósicas.

Los cinco ganglios biopsiados, correspondientes a cuatro pacientes, presentaron reticulosis lipomelánica.

Una biopsia hepática, no confirmó la desestructuración sugerida por la gammagrafía, aunque se observó una ligera infiltración, de tipo inespecífico, difícil de valorar.

La citología del esputo de un paciente, evidenció la expulsión de células micósicas, confirmando como específicas las imágenes nodulares que la radiografía de tórax mostró en ambos pulmones.

Se examinaron tres necropsias, apreciándose infiltración hepática de células micósicas en una, afectación pulmonar y de varias cadenas ganglionares en otra, y de diversos órganos en la tercera. Frecuentemente, se observó en las vísceras, un predominio de las células micósicas muy transformadas por la dediferenciación neoplásica, que ya se describieron en la citología de los tumores cutáneos.

La microscopía electrónica permitió apreciar los típicos caracteres ultraestructurales de las células micósicas -núcleo hipercromático, con acentuadas escotaduras o cerebriforme- en los infiltrados cutáneos y en la sangre periférica.

Considerando exclusivamente los pacientes a quienes se practicó necropsia, las causas de muerte fueron: metamorfosis grasa masiva del hígado, depresión medular y edema agudo de pulmón. Las dos primeras se atribuyeron a los citostáticos.

Se refieren los resultados de los tratamientos efectuados dentro y fuera de nuestro servicio. Fracasaron los antihistamínicos para controlar el prurito. Los corticoides y citostáticos no mejoraron el pronóstico. No pueden valorarse los resultados de los citostáticos intralesionales a dosis altas, ni de la inmunoterapia inespecífica con DNCB, por lo reducido de ambas experiencias. Salvo en un caso, los tumores respondieron favorablemente a la radiación clásica con rayos X, y, en un paciente, a la radiación con Betatrón. Resultó eficaz la radiación corporal total en un paciente con numerosas lesiones, pero no pudo controlarse la evolución posterior. Se observó la estabilización durante

años de las lesiones de dos pacientes, que por haber residido en las Islas Canarias, estuvieron durante años permanentemente expuestos al sol.

En el grupo de ocho pacientes incluidos en el protocolo de tratamiento con aplicaciones periódicas de mostaza nitrogenada diluida a toda la superficie cutánea, los resultados se consideraron muy buenos. Sólo un paciente debió ser excluido, por la aparición de una urticaria de contacto y de un eczema de contacto a la mostaza. La pauta seguida fue de aplicaciones diarias o a días alternos, pasando a aplicaciones semanales o bimensuales, conseguida la remisión. En ocasiones, se alternaron con aplicación de corticoides tópicos durante los primeros días de tratamiento, para mitigar el prurito. También con alguna grasa, por ocasionar sequedad de la piel. Tres pacientes desarrollaron una pigmentación bronceada. Los tumores de un paciente respondieron a las inyecciones intralesionales de mostaza nitrogenada diluida y las adenopatías a la administración intravenosa -ciclos de diez días de duración a razón de 2 mg diarios- del mismo agente alquilante. La eritrodermia de otro paciente, desapareció con las aplicaciones de mostaza, y sus adenopatías se redujeron después de tres ciclos de mostaza por vía intravenosa a la dosis referida. Por último, se consiguió controlar la leucemia de un paciente con un SS, mediante la administración oral de clorambucil a pequeñas dosis. Los demás pacientes se encuentran en la actualidad asintomáticos, y continúan efectuando aplicaciones periódicas de mostaza para prevenir posibles recidivas.

DISCUSION

Se compararon los resultados anteriores con los de las series más amplias, hasta el momento publicadas, y experiencias de otros autores.

Se apreció una coincidencia de resultados en cuanto al predominio de la forma clásica de MF, a la incidencia casi doble en varones y al comienzo preferente de la enfermedad en la madurez de la vida. También coincidió la frecuencia de los diversos síntomas, siendo los más comunes, el prurito, las placas infiltradas, las adenopatías y los tumores, estos con preferencia por la cabeza. Las queratodermias palmoplantares, distrofias ungueales y alopecias, acompañaron frecuentemente a las formas eritrodérmicas. Fue escasa la apreciación de hepato y/o esplenomegalia. El estado general, como en la experiencia de otros autores, sólo se vió comprometido en estadios terminales. La vida media desde el comienzo de la enfermedad, se calcula en unos diez años, siendo de 14'5 años en esta serie.

Los errores diagnósticos registrados son comunes a otras series.

Respecto a las determinaciones analíticas, destacó la frecuente existencia de eosinofilia, a veces muy elevada, hecho ya señalado en la literatura. No se encontraron en los pacientes de SS, las acentuadas leucocitosis observadas por otros autores. WINKELMANN, PERRY y cols, se refieren con el término de "PreSézary", a pacientes con eritrodermia y menos de un 10% de células de Sézary en sangre periférica. Se ha considerado en esta serie el SS, a partir de un 5% de células atípicas. Como BLOCK y cols, se apreció frecuentemente



en médula ósea eosinofilia y/o infiltración linfoidea reactiva, pero nunca infiltración específica. No se observaron trastornos significativos de la inmunidad humoral. En cuanto a la inmunidad celular, se encontró disminución de los linfocitos T en sangre periférica, normalidad del TTL y negativización de las intradermoreacciones a una batería de antígenos bacterianos y de la capacidad de sensibilización al DNCB paralelamente a la progresión de la enfermedad, que se corresponde con la experiencia de otros autores, aunque no de todos.

De otras exploraciones complementarias dirigidas a establecer un diagnóstico de extensión, pareció obligada la radiografía de tórax, quedando las linfografías y estudios con isótopos radiactivos reservados a casos concretos.

Se conceptuó como célula micósica -primer peldaño del difícil problema de la histología de la MF-, no sólo la de núcleo grande, hipercromático e irregular, sino las de núcleo mediano y pequeño de iguales características, recordando que ya QUINQUAUD y LEREDDE en 1.893 y HEIXHEIMER y HUBNER en 1.907, describieron la célula micósica como de núcleo pequeño, y que en la actualidad se acepta una forma de SS con células atípicas de pequeño tamaño en sangre periférica. Con el proceso de dediferenciación neoplásica, las células micósicas pierden sus marcadores de membrana propios del linfocito T, como demostraron BURG y BRAUN-FALCO, y experimentan cambios morfológicos, adoptando núcleos globulosos, con gruesa membrana nuclear y fina red cromática, lo que dió lugar a confusión con los

anteriormente denominados reticulosarcomas. En ocasiones, salpicando estas células, pueden aparecer otras de gran tamaño, con núcleo cerebriforme monstruoso o, a veces, doble o múltiple, según observaron RAPAPORT y THOMAS en infiltrados viscerales. Se consideró, que el conocimiento de las diversas formas que la célula micósica desarrolla en el proceso de dediferenciación neoplásica, es necesario para poder establecer el diagnóstico de MF en todas sus formas y localizaciones.

La histopatología cutánea mostró alteraciones epidérmicas muy variables, siendo la más característica la exocitosis de células micósicas, fuese salpicada o en microabcesos de Darier-Pautrier. En dermis, se observaron los cuatro tipos de infiltrados de células micósicas descritos, que se relacionaron con la forma clínica de la lesión biopsiada. La citología de estos infiltrados variaba con la progresión de la enfermedad hacia una mayor dediferenciación.

En los ganglios linfáticos, se encontró una reticulosis lipomelánica, como frecuentemente apreciaron FUKS y cols, EPSTEIN y cols y otros autores.

La extensión de la enfermedad en los exámenes necrópsicos, superó a la sospechada antes del fallecimiento. La citología de los infiltrados viscerales, se caracterizó por la frecuente aparición de células muy dediferenciadas, hecho ya observado por BRAUN-FALCO y cols.

La microscopía electrónica permitió una clara diferenciación de las acentuadas indentaciones de la célula micósica, que puede adquirir aspecto cerebriforme,

como señalara LUTZNER en I.967.

Las causas de muerte fueron, como en las demás series, atribuibles a la propia enfermedad, a infecciones intercurrentes y a la acción tóxico-farmacológica.

En el tratamiento de la MF, tradicionalmente insatisfactorio, ha supuesto una importante novedad la terapéutica mediante aplicaciones periódicas a toda la superficie cutánea de mostaza nitrogenada diluida. Este método fue iniciado por SIPOS y JAKSO y desarrollado por VAN SCOTT. El problema de la sensibilización a la mostaza en algunos casos, no ha quedado completamente resuelto, aunque si reducido si se practica sistemáticamente una inducción previa de la tolerancia inmunológica a esta droga.

Los resultados terapéuticos se consideraron buenos, tanto en esta experiencia como en la de otros autores, sobre todo si se contempla la ineficacia de las medidas anteriores.

-BIBLIOGRAFIA-

.../...

- 1.- ALIBERT J.L.M.: "Description des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint Louis". Plât 36, pag 157. Banois, Paris, 1.806.
- 2.- ALIBERT J.L.M.: "Description des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint Louis". Paris, 1.814.
- 3.- ALIBERT J.L.M.: "Monographie des dermatoses". 2^e ed, pag 413. Bailliére, Paris, 1.832.
- 4.- ALLEN A.C.: "The Skin", pag 1.008-1.024. C.V. Mosby Co, St. Louis, 1.954.
- 5.- ALLEN A.C.: "The Skin". 2^e ed, pag 1.120-1.131, Grune & Stratton, Inc, New York, 1.967.
- 6.- BAER R.L., MICHAELIDES P. y PRESTIA A.E.: "Failure to induce immune tolerance to nitrogen mustard". J Invest Dermatol, 58: 1-4, 1.972.
- 7.- BARRET A.J., BRIGDE D., ROBERTS J.T., STAUGHTON R.C.D., BYROM N. y HOBBS J.R.: "Antilymphocyte globulin in the treatment of advanced Sézary Syndrome". Lancet, 940-941, 1.976.

8.- BAZIN P.A.E.: "Léçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées artificielles", pag 372.
A. Delahaye, Paris, I.862.

9.- BAZIN P.A.E.: "Maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint Louis". Paris, I.875.

10.- BLAYLOCK W.K., CLENDENNING W.E. y CARBONE P.:
"Normal immunologic reaction in patients with the lymphoma Mycosis Fungoides". Cancer, 19: 233-236, I.966.

11.- BLOCK J.B., EDGCOMB J., EISEN A. y VAN SCOTT J.:
"Mycosis Fungoides. Natural history and aspects of its relationship to other malignant lymphomas". Am J Med, 34: 228-235, I.962.

12.- BLUEFARB S.M.: "Cutaneous manifestations of the malignant lymphomas". Charles C. Thomas, Springfield, I.959.

13.- BRAYLAN R., VARIAKOJIS D. y YACHNIN S.: "The Sézary Syndrome lymphoid cell: abnormal surface properties and mitogen responsiveness". Br J Haematol, 31: 553-564, I.975.

14.- BREHMER-ANDERSSON E.: "Mycosis Fungoides and its relation to Sézary Syndrome, Lymphomatoid Papulosis and Primary Cutaneous Hodgkin's Disease". Tesis doctoral, Umeå, I.976.

- 15.- BREZA T.S., KECHIJIAN P. y TAYLOR J.R.: "Mechlorethamine in psoriasis: Further attempts to induce immunological tolerance". Arch Dermatol, 111: 1.438-1.439, I.975.
- 16.- BROOME J.D., ZUCKER-FRANKLIN D., WEINER M.S., BIANCO C. y NUSSENZWEIG: "Leukemic cells with membrane properties of thymus-derived -T- lymphocytes in a case of Sézary Syndrome: morphologic and immunologic studies". Clin Immunol Immunopathol, 1: 319-329, I.973.
- 17.- BROUET J.C., FLANDRIN G. y SELIGMAN U.: "Indication of the thymus-derived nature of the proliferating cells in six patients with Sézary's Syndrome". N Engl J Med, 289: 341-344, I.973.
- 18.- BUREAU Y., BARRIERE H. y GUENEL J.: "La réticulose érythrodermique avec réticulémie de Sézary: a propos de trois observations d'homme rouges". Presse Med, 67: 2.276-2.278, I.959.
- 19.- BURG G. y BRAUN-FALCO O.: "Classification and differentiation of cutaneous lymphomas". Br J Dermatol, 93: 597-599, I.975.
- 20.- CARAPETO F.J., STOBO J.D., JORDON R.E. y WINKELMANN R.K.: "Población linfocitaria -T y B linfocitos- en sangre periférica de controles sanos y algunas dermatosis". Actas Dermo-Sif, 66: 243-264, I.975.

21.- CAWLEY E.P., CURTIS A.C. y LEACH J.E.K.: "Is Mycosis Fungoides a reticuloendothelial neoplastic entity?". Arch Dermatol & Syph, 64: 255-272, 1.951.

22.- CIVATTE J.: "Histopathologie Cutanée", pag 233-234. Flammarion, Paris, 1.967.

23.- CLENDENNING W.E., BRECHER G. y VAN SCOTT E.J.: "Mycosis Fungoides. Relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sézary Syndrome". Arch Dermatol, 89: 785-792, 1.964.

24.- CLENDENNING W.E. y VAN SCOTT E.J.: "Skin autografts and homografts in patients with the lymphoma Mycosis Fungoides". Cancer Res, 25: 1.844-1.853, 1.965.

25.- CROSSEN P.E., MELLOR J.E.L., FINLEY A.G., REVICH R.B.M., VINCENT P.C. y GUNZ F.W.: "The Sézary Syndrome. Cytogenetic studies and identification of the Sézary cell as an abnormal lymphocyte". Am J Med, 50: 24-34, 1.971.

26.- CYR D.P., GEOKAS M.C. y WORSLEY G.H.: "Mycosis Fungoides". Arch Dermatol, 94: 558-573, 1.966.

27.- DAVID V. y PUISSANT A.: "Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatologie", vol 2, pag 12.780 A10, 1.973.

28.- DEGOS R.: "Dermatologie", pag 898a-910a. Flamme-
rion, Paris, puesta al día I.959.

29.- DEWALD G., SPURBECK J.L. y VITEK H.A.: "Chromoso-
mes in a patient with the Sézary Syndrome".
Mayo Clin Proc, 49: 553-557, I.974.

30.- DICK H.M. y MACKIE R.: "Distribution of HLA anti-
gens in patients with Mycosis Fungoides".
Dermatologica, 155: 275-282, I.977.

31.- DING J.C., ADAMS P.B., PATISON M. y COOPER I.A.:
"Thymic origin of abnormal lymphoid cells in Sézary
Syndrome". Cancer, 35: I.325-I.332, I.975.

32.- EDELSON R.L., FACKTON M. y ANDREWS A.: "Success-
ful management of the Sézary Syndrome. Mobilization
and removal of extravascular neoplastic T cells by
leucopheresis". N Engl J Med, 291: 293-294, I.974c.

33.- EDELSON R.L., KIRKPATRICK C.H., SHEVACH E.M.,
SCHEIN P.S., SMITH R.W., GREEN I. y LUTZNER M.: "Pre-
ferential cutaneous infiltration by neoplastic thymus-
derived lymphocytes". Ann Intern Med, 80: 685-692,
I.974a.

34.- EDELSON R.L., LUTZNER M.A., KIRKPATRICK C.H.,
SHEVACH E.M. y GREEN I.: "Morphologic and functional
properties of the atypical T lymphocytes of the Sézary
Syndrome". Mayo Clin Proc, 49: 558-566, I.974b.

35.- EPSTEIN E.H., LEVIN D.L., CROFT J.D. y LUTZNER M.A.: "Mycosis Fungoides". Medicine, 15: 61-72, I.972.

36.- ERKMAN-BALIS B. y RAPPAPORT H.: "Cytogenetic studies in Mycosis Fungoides". Cancer, 34: 626-633, I.974.

37.- ESTRACH PANELLA T., CASTELLS RODELLAS A. y PIÑOL AGUADE J.: "Determinación de linfocitos T en sangre circulante e infiltrados cutáneos en diversas dermatosis". Med Cutánea ILA, 2: 213-220, I.974.

38.- FLANDRIN G. y BROUET J.-C.: "The Sézary cell: cytologic, cytochemical and immunologic studies". Mayo Clin Proc, 49: 575-583, I.974.

39.- FLAXMAN B.A., VAN SCOTT E.J. y GOLDMAN L.I.: "Sézary-like cells in cultures of normal human skin". Arch Dermatol, 109: 577-578, I.974.

40.- FLAXMAN B.A., ZELAZNY G. y VAN SCOTT E.J.: "Non-specificity of characteristic cells in Mycosis Fungoides". Arch Dermatol, 104: 141-147, I.971.

41.- FLEISCHMAJER R. y EISENBERG S.: "Sézary's Reticulosis. Its relationship with neoplasias of the Lymphoreticular System". Arch Dermatol, 89: 69-79, I.964.

42.- FUKS Z.Y., BAGSHAW M.A. y FARBER E.M.: "Prognostic signs and the management of the Mycosis Fungoides". Cancer, 32: 1.385-1.395, I.973.

43.- FUKS Z.Y., CASTELLINO R.A., CARMEL J.A., FARDER E.M. y BAGSHAW M.A.: "Lymphography in Mycosis Fungoides". Cancer, 34: 106-112, 1.974.

44.- GALL E.A.: "Enigmas in Lymphoma. Reticulum-cell Sarcoma and Mycosis Fungoides". Minn Med, 38: 674-681, 1.955.

45.- GAY PRIETO J., GABINO GONZALEZ y SIMON MERCHAN A.: "Micosis Fungoide atípica con participación pulmonar". Med Cutánea ILA, 4: 115-126, 1.972.

46.- GILCHREST B., PARRISH J.A., TANENBAUM L., HAYNES H.A. y FITZPATRICK T.B.: "Oral methoxalen photochemotherapy of Mycosis Fungoides". Cancer, 38: 683-689, 1.976.

47.- GREIDING L., MATHOV E., CASLA A., BORDA J.M., SLAZER M., NUÑEZ J. y ANTONOWICZ E.: "Estudios inmunológicos efectuados en pacientes con Micosis Fungoide". Allergol Immunopathol, 3: 325-332, 1.975.

48.- GRYNFFELTT E., MARGAROT J. y RIMBAUD P.: "Remarque sur l'étiologie du Micosis Fungoide". Bull Soc Fr Derm & Syph, 44: 1.389-1.394, 1.937.

49.- GUILLOT X.: "Etude sur une affection de la peau décrite sous le nom de Mycosis Fungoides -lymphadenie cutanée-". Tesis, Paris, 1.869.

50.- HALLOPEAU H. y BESNIER E.: "The forms of erythrodermia of Mycosis Fungoides". Br J Dermatol, 4: 318, I.892.

51.- HASERICK J.R., RICHARDSON J.H. y GRANT D.J.: "Remission of lesions in Mycosis Fungoides following topical application of nitrogen mustard: A case report". Cleveland Clin Quart, 26: 144-147, I.959.

52.- HOBBS J.R.: "Immune imbalance in dysgammaglobulinemia type IV". Lancet, I: 110, I.968.

53.- HOLDAWAY D.R. y WINKELMANN R.K.: "Histopathology of Sézary Syndrome". Mayo Clin Proc, 49: 541-547, I.974.

54.- HU Ch.-H. y WINKELMANN R.K.: "Digitate Dermato-sis". Arch Dermatol, 107: 65-69, I.973.

55.- KLEIN E. y HOLTERMAN D.A.: "Immunotherapeutic approaches to the management of neoplasms". Natl Cancer Inst Monogr, 35: 379-391, I.972.

56.- LANGNER A., GLIŃSKI W., PAWINSKA M. y ODALEK S.: "Lymphocyte transformation in Mycosis Fungoides". Arch Dermatol, 251: 249-257, I.975.

57.- LAPIERE S.: "The realm and limits of Mycosis Fungoides". J Invest Dermatol, 42: 101-103, I.964.

58.- LAPIERE S. y RENKIN A.: "Übergang einer chronischen histiomonocytären hautrefikulose nach einer dauer von 7 jahren in eine monocytäre mehr lymphocytoide leukämie". Hautarzt, II: 204-208, I.960.

59.- LEEUWEN A.W.F.M. van, MEYER C.J.L.M. y MAN J.C.H. de: "T-cell membrane characteristics of 'micosis cells' in the skin and lymph node". J Invest Dermatol, 65: 367-369, I.975.

60.- LEEUWEN A.W.F.M. van, MEYER C.J.L.M., PUTTE L.B.A., VRIES E. de y MAN J.C.H. de: "Sézary type cells in rheumatoid synovial fluid". Lancet, 248-249, I.976.

61.- LEVER W.F.: "Histopathology of the skin", pag 696-705. 5ª ed, J.B. Lippincott Co, Philadelphia, I.975.

62.- LEVI J.A. y WIERNIK P.H.: "Management of Mycosis Fungoides-current status and futures prospects". Medicine, 54: 73-88, I.975.

63.- LONG J.C. y MIHM M.C.: "Mycosis Fungoides with extracutaneous dissemination: A distinct clinicopathologic entity". Cancer, 34: I.745-I.755, I.974.

64.- LOPEZ GARCIA E., RAMIREZ GUEDES J., OLIVA ALDAMIZ H., BARCELO LUCERGA B., NAVARRO DERASTEGUI V. y SERRANO RIOS M.: "Eritrodermia maligna con reticulemia -Síndrome de Sézary-". Rev Clin Esp, 95: 21-27, I.964.

65.- LUKES R.J. y COLLINS R.D.: "Immunologic characterization of human malignant lymphomas". Cancer, 34: 1.488-1.503, 1.974.

66.- LUTZNER M.A.: "The identity and treatment of the lymphoma Mycosis Fungoides". XIII congreso Internacional de Dermatología, Munich, 1.967.

67.- LUTZNER M.A., EDELSON R.L., SCHEIN P., GREEN I., KIRKPATRICK C. y AHMED A.: "Cutaneous T-cell lymphomas: The Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides and related disorders". Ann Intern Med, 83: 534-552, 1.975.

68.- LUTZNER M.A., EDELSON R.L., SMITH R.W., SHEVACH E.M. y GREEN I.: "Two varieties of Sézary Syndrome, both bearing T-cell markers". Lancet, 207, 1.973.

69.- LUTZNER M.A., EMERIT I., GRUPPER Ch. y PRUNIERAS M.: "Cytogenetic, cytophotometric, and ultrastructural study of large cerebriform cells of the Sézary Syndrome and description of a small-cell variant". J Natl Cancer Inst, 50: 1.145-1.162, 1.973.

70.- LUTZNER M.A., HOBBS J.W. y HORVATH P.: "Ultrastructure of abnormal cells. In Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides, and Parapsoriasis en plaque". Arch Dermatol, 103: 375-396, 1.971.

71.- LUTZNER M.A. y JORDAN H.W.: "The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary Syndrome". Blood, 31: 719-726, 1.968.

- 72.- MACKIE R., SLESS F.R., COCHRAN R. y SOUSA M.:
"Lymphocyte abnormalities in Mycosis Fungoides".
Br J Dermatol, 94: 173-178, I.976.
- 73.- MAIN R.A., GOODALL H.D. y SWANSON W.C.: "Sézary's
Syndrome". Br J Dermatol, 71: 335-343, I.959.
- 74.- MONTGOMERY H.: "Dermatopathology", vol 2,
pag 1.203-1.238. Harper & Row, New York, I.967.
- 75.- MORAGAS J.M. y WOESNER S.: "Síndrome de Sézary.
Estudio citoenzimológico". Dermatología ILA,
10: 179-185, I.968.
- 76.- NANTA A.: "Dermatoses en rapport avec les trou-
bles de l'appareil hématopoïétique -Hematodermies-".
"Nouvelle Pratique Dermatologique", vol 5, pag 521.
Masson et Cie, Paris, I.936.
- 77.- NOGUCHI S., BUKOWSKI R., DEODHAR S. y HEWLETT
J.S.: "T and B lymphocytes in Non-Hodgkin's Lymphoma".
Cancer, 37: 2.247-2.254, I.976.
- 78.- NOGUCHI S. y ROBINOWITZ B.N.: "Sézary-like cells
from supernatant of Burkitt lymphocyte cell culture".
Arch Dermatol, 112: 1.612-1.613, I.976.
- 79.- NORDQUIST B.C. y KINNEY J.P.: "T and B cells and
cell-mediated immunity in Mycosis Fungoides". Cancer,
37: 714-718, I.976.

- 80.- ORBANEJA J.G., SANCHEZ YUS E., DIAZ FLORES L. y SIMON HUARTE P.: "Cytology of the Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome". Br J Dermatol, 87: 96-105, I.972.
- 81.- OTERO LUNA J.: "Terapéutica de los linfomas malignos no Hodgkin". Sangre, 22: 754-791, I.977.
- 82.- PAUTRIER L.M.: "A propos de l'anatomie pathologique du Mycosis Fongoïde". Bull Soc Fr Derm & Syph, 44: I.364-I.371, I.937.
- 83.- PEREIRO MIGUENS M.: "Micosis Cutáneas". Temas Dermatológicos Latino-Syntex, Instituto Farmacológico Latino S.A., Madrid, I.970.
- 84.- PIERINI L.E., ABULAFIA J. y CARVALHO A.J.: "Eritrodermia Reticulósica". Arch Argent Dermatol, 8: 171, I.958.
- 85.- POULSEN A.: "On Mycosis Fungoides". Acta Dermatovenereol, 21: 365-400, I.940.
- 86.- PREUD'HOMME J.L. y SELIGMANN M.: "Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases". Blood, 40: 777-794, I.972.
- 87.- RANVIER L.A.: "Rapport sur la candidature de M. Deboves au titre de membre adjoint.- Mycosis Fongoïde". Bull Soc Anat Paris, sér 3, 7: 477, I.872.

88.- RAPPAPORT H. y THOMAS L.D.: "Mycosis Fungoides: The pathology of extracutaneous involvement". Cancer, 34: 1.198-1.229, 1.974.

89.- RAUSCHKOLB R.R.: "Mycosis Fungoides. Discussion and clinical experience at Cleveland Metropolitan General Hospital". Arch Dermatol, 83: 217-223, 1.961.

90.- REED R.J. y CUMMINGS C.F.: "Malignant Reticulosis and related conditions of the skin". Cancer, 19: 1.231-1.247, 1.966.

91.- ROBINOWITZ B.N., NOGUCHI S. y ROENICK H.H. Jr.: "Tumor cell characterization in Mycosis Fungoides". Cancer, 37: 1.747-1.753, 1.976.

92.- ROSAS-URIBE A., VARIKOJIS D., MOLNAR Z. y RAPPAPORT H.: "Mycosis Fungoides: An ultrastructural study". Cancer, 34: 634-645, 1.974.

93.- ROWDEN G. y LEWIS M.G.: "Langerhans cells: involvement in the pathogenesis of Mycosis Fungoides". Br J Dermatol, 95: 665-672, 1.976.

94.- SANCHEZ YUS E.: "Naturaleza, estructura y límites de la Mycosis Fungoides". Tesis doctoral, Madrid, 1.970.

95.- SANCHEZ YUS E. y GONZALEZ DE CANALES F.: "Síndromes linfoproliferativos cutáneos malignos: Mycosis Fungoide y Síndrome de Sézary" (*). Sangre, 23 -2-: 181-189, I.978.

96.- SANCHEZ YUS E. y SUAREZ MARTIN E.: "Urticaria de contacto y reacción anafilactoide inducidas por aplicación tópica de mostaza nitrogenada". Actas Dermo-Syf, 68: 39-44, I.977.

97.- SCHEIN P.S., MACDONALD J.S. y EDELSON R.: "Cutaneous T-cell lymphoma". Cancer, 38: I.859-I.861, I.976.

98.- SCHMITT D., VIAC J., BROCHIER J. y THIVOLET J.: "Thymus-derived origin of Sézary cells demonstrated by peroxidase-conjugated anti-HTLA serum". Acta Dermatovenereol, 56: 489-497, I.976.

99.- SCHUPPLI R.: "Is Mycosis Fungoides an 'Immuno-ma'?". Dermatologica, 153: 1-6, I.976.

100.- SEZARY A.: "Une nouvelle réticulose cutanée: La réticulose maligne leucémique à histiomonocytes monstrueux et à forme d'érythrodermie oedémateuse et pigmentée". Ann Dermatol Syphiligr, 9: 5-22, I.949.

(*) Ponencia desarrollada en la primera sesión de la XX Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca, 2-3-4 de noviembre de I.977.

101.- SHELLEY W.B. e INHLIN L.: "Langerhans cells from a reticulo-epithelial trap for external contact allergene". Nature, 261: 46, 1.976.

102.- SILBERBERG I., BAER R.L. y ROSENTIAL S.A.: "The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity: A review of findings in man and guinea pigs". J Invest Dermatol, 66: 210, 1.976.

103.- SIPOS K. y JAKSO G.: "A mustar nitrogen helyi alkalmazása néhány bőrbetegségben".
Bőrgyógy Vener Szemle, 32: 198-203, 1.956.

104.- STRUM S.B., PARK J.K. y RAPPAPORT H.: "Observations of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease". Cancer, 26: 176-190, 1.970.

105.- SYMMERS D.: "Mycosis Fungoides as a clinical and pathologic nonexistent". Arch Dermatol & Syph, 25: 1-5, 1.932.

106.- TAN R.S.-H., BUTTERWORTH C.M., MC LAUGHLIN H.,
MALKA S. y SAMMAN P.D.: "Mycosis Fungoides- A disease of antigen persistence". Br J Dermatol, 91: 607-616, 1.974.

107.- TAN R.S.-H., BYROM N.A. y HAYES J.P.: "A method of liberating living cells from the dermal infiltrate". Br J Dermatol, 93: 271-276, 1.975.

108.- TASWELL H.F. y WINKELMANN R.K.: "Sézary Syndrome- A malignant reticulemic erythroderma". JAMA, 177: 465-472, I.961.

109.- TRONNIER H.: "Tratamiento de la Micosis Fungoides". Dtsch Med Wochenschr, 96: I.569, I.971 -ed española, 6: 423-425, I.972-.

110.- UMBERT P., BELCHER R.W. y WINKELMANN R.K.: "Macrophage inhibitor factor -MIF- in cutaneous lymphoproliferative diseases". Br J Dermatol, 95: 475-480, I.976.

111.- VAN SCOTT E.J., GREKIN D.A., KALMANSON J.D., VONDERHEID E.C. y BARRY W.E.: "Frequent low doses of intravenous mechlorethamine for late-stage Mycosis Fungoides lymphoma". Cancer, 36: I.613-I.618, I.975.

112.- VAN SCOTT E.J. y KALMANSON J.D.: "Complete remissions of Mycosis Fungoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard -HN2-". Cancer, 32: 18-43, I.973.

113.- VARIAKOJIS D., ROSAS-URIBE A. y RAPPAPORT H.: "Mycosis Fungoides: Pathologic findings in staging laparatomies". Cancer, 33: I.589-I.600, I.974.

114.- VIDAL E. y BROCCQ J.L.: "Etude sur le Mycosis Fonguide". France Med, 2: 946, I.885.

II5.- WHANG-PENG J., LUTZNER M., EDELSON R. y KNUTSEN T.: "Cytogenetic studies and clinical implications in patients with Sézary Syndrome". Cancer, 38: 861-867, I.976.

II6.- WILSON J.P. y NOSSAL G.I.V.: "Identification of human T and B lymphocytes in normal peripheral blood and in chronic lymphocytic leukemia". Lancet, 2: 788-791, I.971.

II7.- WINKELMANN R.K.: "T cell erythroderma -Sézary Syndrome". Arch Dermatol, 108: 205-206, I.973.

II8.- WINKELMANN R.K.: "History of the Sézary Syndrome". Mayo Clin Proc, 49: 515-518, I.974a.

II9.- WINKELMANN R.K.: "Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sézary Syndrome". Mayo Clin Proc, 49: 519-525, I.974b.

I20.- WINKELMANN R.K.: "Quimioterapia a dosis bajas no tóxicas". Cutis -ed española-, 3: 139-143, I.977.

I21.- WINKELMANN R.K. y LINMAN J.W.: "Erythroderma with atypical lymphocytes -Sézary Syndrome-". Am J Med, 55: 192-198, I.973.

I22.- WINKELMANN R.K., PERRY H.O., MULLER S.A., SCHROETER A.L., JORDON R.E. y ROGERS III R.S.: "Treatment of Sézary Syndrome". Mayo Clin Proc, 49: 590-592, I.974.

123.- WYBRAN J. y FUDENBERG H.H.: "Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states- Cancer, lymphoma, bacterial and viral infections, and other diseases". J Clin Invest, 52: 1.026-1.032, 1.973.

124.- YECKLEY J.A., WESTON W.L., THORNE E.G. y KRUEGER G.G.: "Production of Sézary-like cells from normal human lymphocytes". Arch Dermatol, 111: 29-32, 1.975.

125.- YOSHIDA T. y COHEN S.: "Lymphokine activity in vivo in relation to circulating monocyte levels and delayed skin reactivity". J Immunol, 112: 1.540-1.547, 1.974.

126.- YOSHIDA T., EDELSON R., COHEN S. y GREEN I.: "Migration inhibitory activity in serum and cell supernatants in patients with Sézary Syndrome". J Immunol, 114: 915-918, 1.975.

127.- ZACHARIAE H., ELLEGAARD J., GRUNNET E., SOGAARD H. y THULIN H.: "T- and B- cells and IgE in Mycosis Fungoides". Acta Dermatovenereol, 55: 466-468, 1.975.

128.- ZACHARIAE H., GRUNNET E., ELLEGAARD J. y THIESTRUP-PEDERSEN K.: "Transfer factor as therapeutic agent in Mycosis Fungoides". Arch Dermatol, 112: 1.324-1.326, 1.976.

129.- ZOON J.J.: "Notes diagnostiques et thérapeutiques au sujet du Mycosis Fongoïde".

Bull Soc Fr Derm & Syph, 44: 1.282-1.290, 1.937.

130.- ZUCKER-FRANKLIN D., MELTON III J.W. y QUAGLIATA F.: "Ultrastructural, immunologic, and functional studies on Sézary cells: A neoplastic variant of thymus-derived -T- lymphocytes". Proc Natl Acad Sci USA, 71: 1.877-1.881, 1.974.

-.MICOSIS FUNGOIDE Y SINDROME DE SEZARY.-

-ICONOGRAFIA-

FERNANDO GONZALEZ DE CANALES CERISOLA

Iª CATEDRA DE DERMATOLOGIA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE MADRID, I.979




Fig 1: Caso nº 3. Placa infiltrada.




Fig 2: Caso nº 3. Histopatología de la lesión anterior: Microabscesos de Pautrier. H.E.
-x 40-.

Fig 3: Caso nº 4. Placas infiltradas
que interesan casi toda la espal
da.

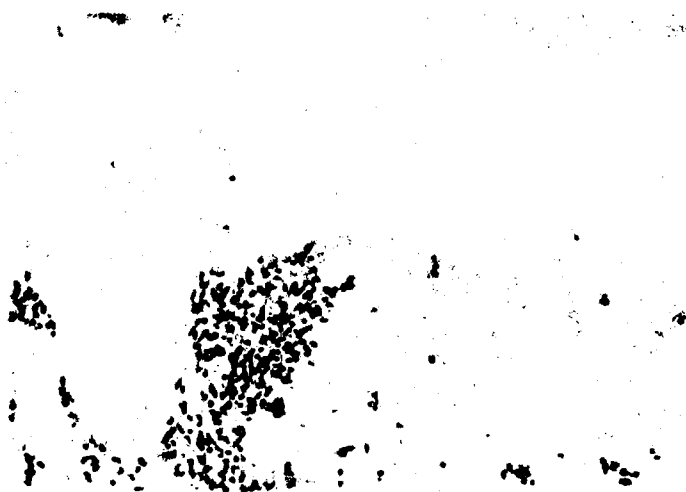


Fig 4: Caso nº 4. Histopatología de placa infiltra
da en brazo derecho: Pequeños microabcesos de
Pautrier. H.E. -x 40-.




Fig 5: Caso nº 20. Tumor en el plano anterior del tórax.

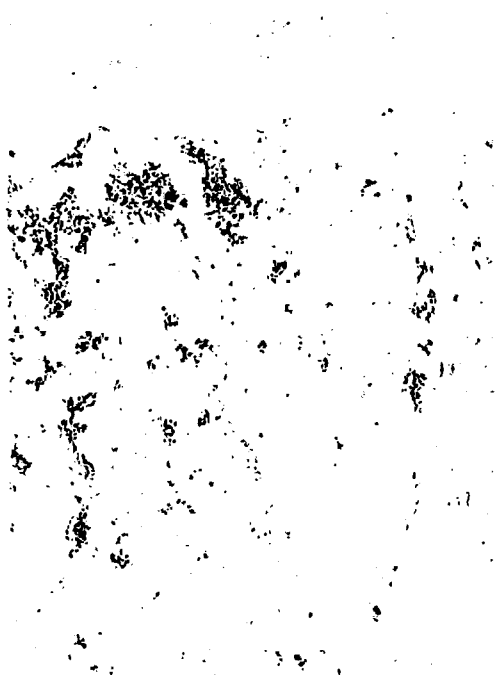


Fig 6: Caso n° 20. Histopatología del tumor anterior: Atrofia epidérmica. Proliferación de células micósicas que invade toda la dermis. H.E. -x 10-.

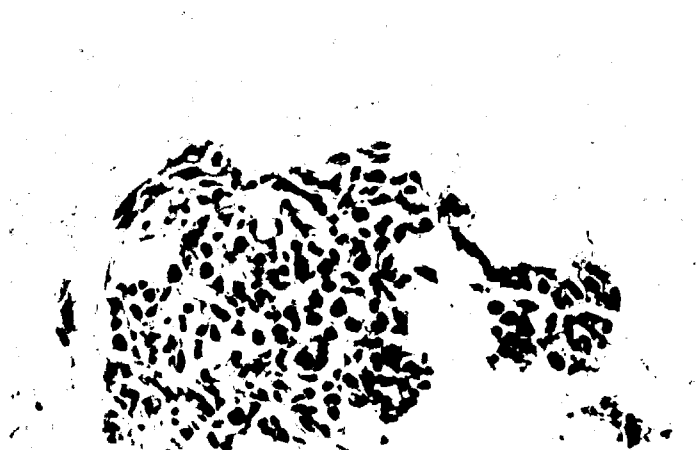


Fig 7: Caso n° 20. Idem a mayor aumento: Las células micósicas ofrecen un núcleo hiperchromático. Algunas se encuentran en exocitosis. H.E. -x 40-.



Fig 8: Caso nº 19. Placas infiltradas.
Algunas de forma anular.



Fig 9: Caso nº 19. Histopatología de placa infiltrada en axila izquierda: Microabsceso de Pautrier e infiltrado dérmico superficial. H.E. -x 10-.



Fig 10: Caso nº 30. Lesiones papulo-
sas tipo prurigo.



Fig 11: Caso nº 30. Histopatología de
placa infiltrada en muslo derecho:
Células micósicas de núcleo hiper-
cromático. Melanófagos en dermis
superficial. H.E. -x 100-.



Fig 12: Caso nº 30. Idem: Microabscesos de Pautrier.
A la izquierda de la figura, en el límite dermo-
hipodérmico, células micósicas de gran tamaño.
H.E. -x 20-.



Fig 13: Caso nº 31. Placa de aspecto
poikilodérmico en abdomen.



Fig 14: Caso nº 17. Placa de aspecto poikilodérmico en cadera derecha.



Fig 15: Caso nº 17. Histopatología de la lesión anterior: Presencia de eosinófilos en el infiltrado dérmico. H.E. -x 40-.

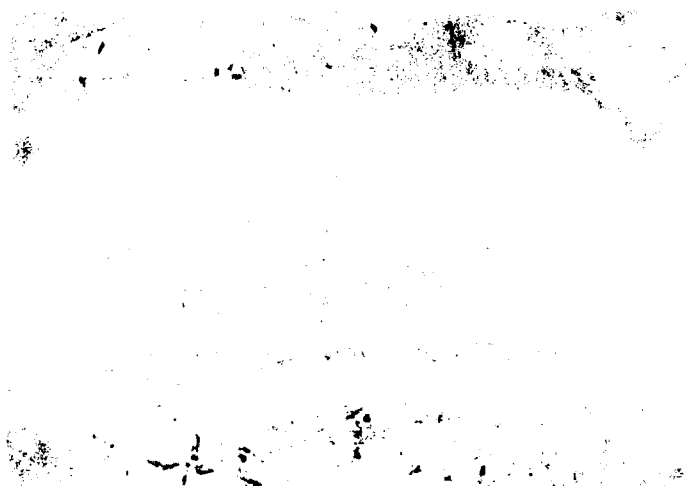


Fig 16: Caso nº 17. Infiltrado dérmico en banda superficial. H.E. -x 4-.



Fig 17: Caso nº 25. Placa de carácter tumoral en plano anterior del tórax.



Fig 18: Caso nº 25. Inmunoterapia inespecífica por sensibilización de una placa a DNCB.



Fig 19: Caso nº 25. Histopatología de la lesión correspondiente a la figura 17: Denso infil| | |
| --- | --- |
| | |
| trado en banda superficial. H.E. -x 10-. | |

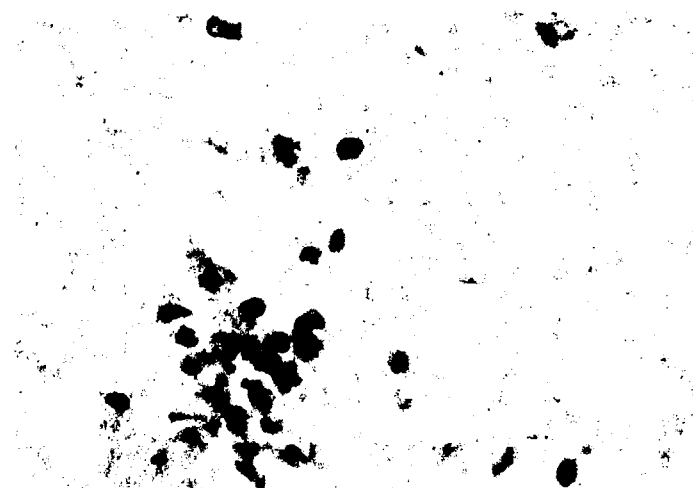


Fig 20: Caso nº 25. Idem a mayor aumento: Algunas células micóticas de núcleo irregular. H.E. -x 100-.



Fig 21: Caso nº 6. Placas infiltradas que limitan islotes de piel sana. Placas tumorales en plano postero externo del miembro inferior derecho.



Fig 22: Caso nº 6. Histopatología de placa infiltrada en brazo izquierdo: Microabsceso de Pautrier. Infiltrado en banda superficial que contacta con la epidermis. H.E. -x 10-.

Fig 23: Caso nº 6. Histopatología de tumor en pie
na izquierda: Proliferación de células micósicas
que interesa toda la dermis salvo una franja su
bepidérmica donde existe una marcada vasodilata
ción. H.E. -x 4-.



Fig 24: Caso nº 6. Idem a mayor aumen
to: Células micósicas de gran ta
maño. H.E. -x 40-.



Fig 25: Caso nº 6. Idem a mayor aumen
to: Las células micósicas se apre
cian muy desdiferenciadas. H.E.
-x 100-.

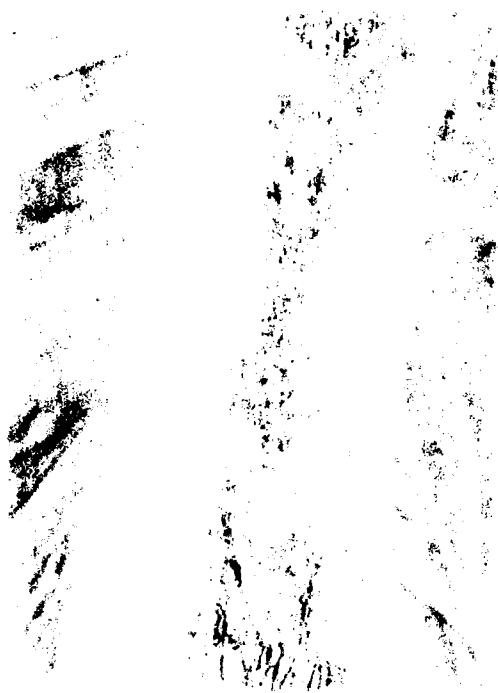


Fig 26: Caso nº 12. Tumores en pierna izquierda.



Fig 27: Caso nº 12. Histopatología de placa en plano posteroexterno de la pierna izquierda: Mi croabcesos de Pautrier. H.E. -x 20-.



Fig 28: Caso nº 12. Radiografía pos-
teroanterior de tórax: Disemina-
ción específica pulmonar en mó-
dulos.



Fig 29: Caso nº 2. Infiltración difusa de la cara, que recuerda la facies leonina de la lepra lepromatosa.



Fig 30: Caso nº 2. Alopecia casi completa de cuero cabelludo.



Fig 31: Caso nº 30. Histopatología de placa infiltrada en región escapular derecha: pequeño microabsceso de Pautrier. Infiltrado dérmico en banda superficial. H.E.
→x 10-.

Fig 32: Caso nº 27. Síndrome de Sézary.

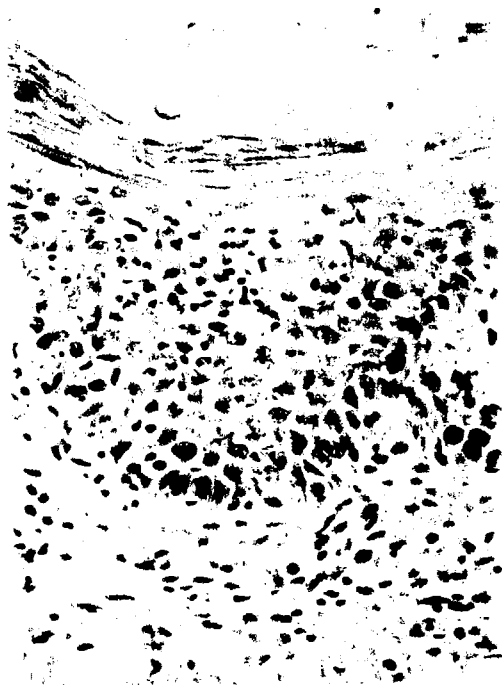


Fig 33: Caso nº 27. Histopatología del plano de extensión del antebrazo derecho -eritrodermia-: Exocitosis salpicada de células micósicas de pequeño tamaño. H.E. -x 40-.



Fig 34: Caso nº 27. Histopatología de
cuero cabelludo -eritrodermia y
alopecia-: Mucinosiis folicular.
Giemsa -x 100-.

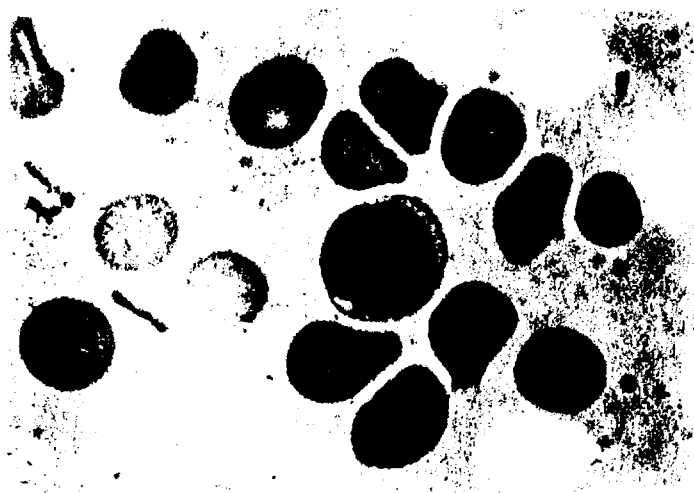


Fig 36: Caso nº 27. Célula de Sézary -variedad grande- en sangre periférica. Wright -x 100-.



Fig 36: Caso nº 27. Granulaciones citoplasmáticas, PAS positivas, en las células de Sézary de la sangre periférica -x 100-.



Fig 37: Caso nº 15. MF eritrodérmica:
Queratodermia palmar.



Fig 38: Caso nº 15. Histopatología de
la flexura del codo izquierdo -erit
rodermia-: Infiltrado dérmico su
perficial de células micósicas de
pequeño tamaño. H.E. -x 100-.



Fig 39: Caso nº 15. Histopatología de adenopatía inguinal izquierda: Areas claras que corresponden a reticulosis lipomelánica. H.E. -x 20-.



Fig 40: Caso nº 15. Idem a mayor aumento: Presencia de melanófagos. H.E. -x 40-.

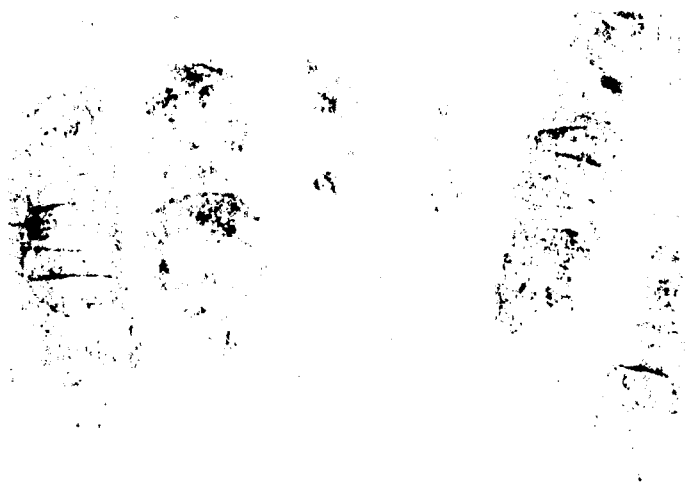


Fig 41: Caso nº 35. MF eritrodérmica: Distrofias ungueales.



Fig 42: Caso nº 35. Histopatología de adenopatía axilar derecha: Destrucción del ganglio sin que se aprecien folículos linfoides. H.E. -x 2-.



Fig 43: Caso nº 35. Idem a mayor aumento: Presencia de eosinófilos. H.E. -x 40-.



Fig 44: Caso nº 21. Tumor en región
superciliar derecha.



Fig 45: Caso nº 21. Necropsia. Infil-
tración específica de la prósta-
ta. H.E. -x 2-.

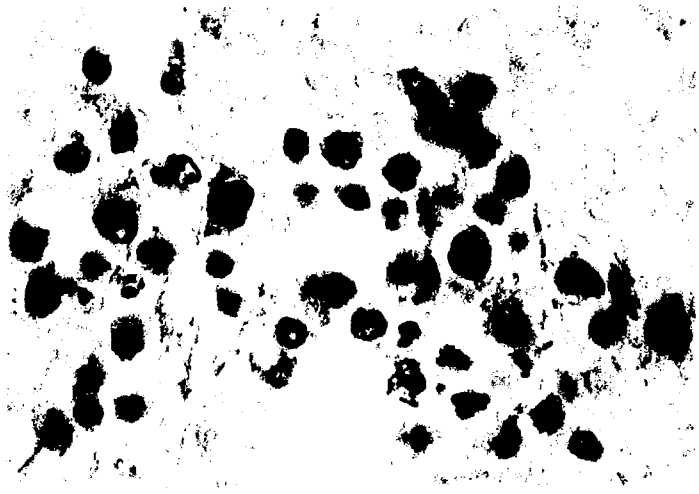


Fig 46: Caso nº 21. Necropsia. Idem a mayor
aumento: Células micáceas de gran tama-
ño. H.E. -x 100-.



Fig 47: Caso nº 26. Gran placa tumo
ral en mitad izquierda de la es
palda.



Fig 48: Caso nº 26. Tumores en mama izquierda.



Fig 49: Caso nº 26. Histopatología de placa tumoral en espalda -fig 47-: Proliferación de células micósicas de gran tamaño. H.E. -x 20-.



Fig 50: Caso nº 26. Idem a mayor aumento: Células micósicas multi nucleadas muy desdiferenciadas. H.E. -x 100-.



Fig 51: Caso nº 26. Impronta de tumor en muslo
derecho: Células micóticas de gran tamaño.
papanicolaú -x 100-.



Fig 52: Caso nº 26. Necropsia. Congestión pulmonar e infiltración específica. H.E. -x 10-.

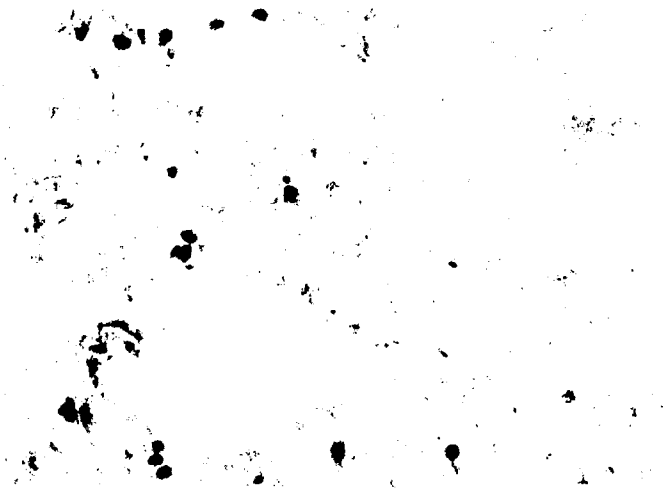


Fig 53: Caso nº 26. Necropsia. Idem a mayor aumento: Células microcísticas de gran tamaño. H.E. -x 40-.



Fig 54: Caso nº 16. Numerosos tumores en la cara.

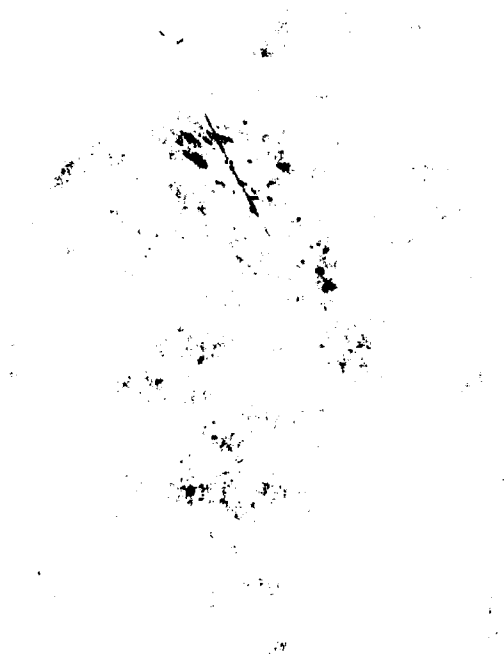


Fig 55: Caso nº 16. Extensas placas infiltradas.

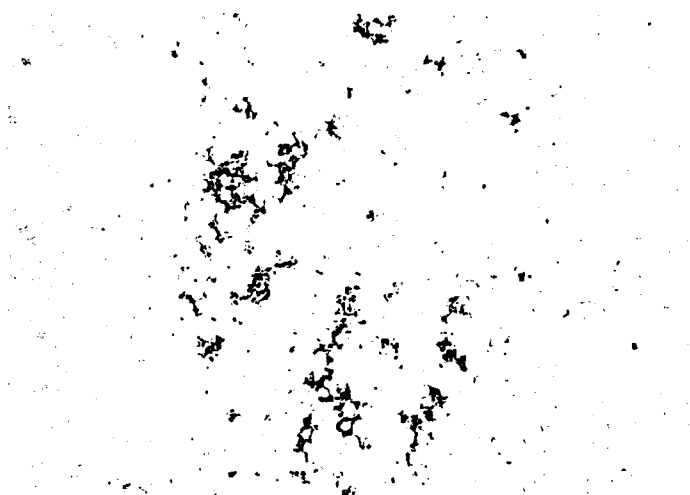


Fig 56: Caso nº 16. Necropsia. Micrometástasis
 hepática de células micósicas. H.E. -x 20-.

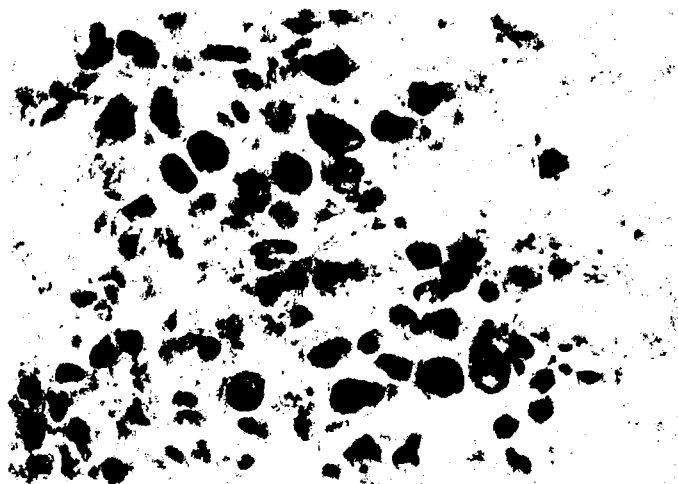


Fig 57: Caso nº 16. Necropsia. Idem a mayor
 aumento: Células micósicas de gran tama
 ño con núcleos distorsionados. H.E. -x 100-.

Fig 58: Caso nº 33, MF antes del tratamiento: Numerosas placas infiltradas.



Fig 58: Caso nº 33, MF antes del tratamiento: Numerosas placas infiltradas.

Fig 59: Caso nº 33. Idem después del tratamiento con aplicaciones de mostaza nitrogenada a toda la su perficie cutánea: Desaparición de las placas infiltradas.

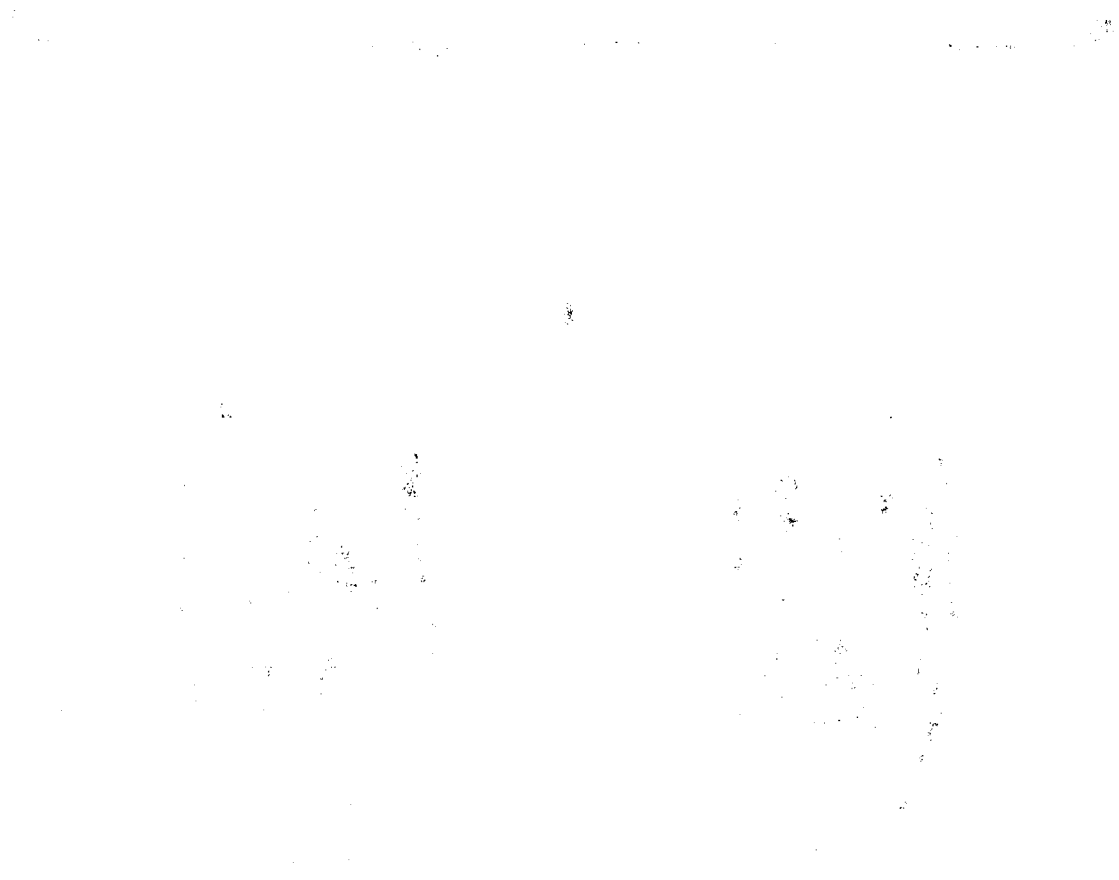


Fig 60: Caso nº 33, Idem que la
figura 58.

Fig 61: Caso nº 33, Idem que la
figura 59.

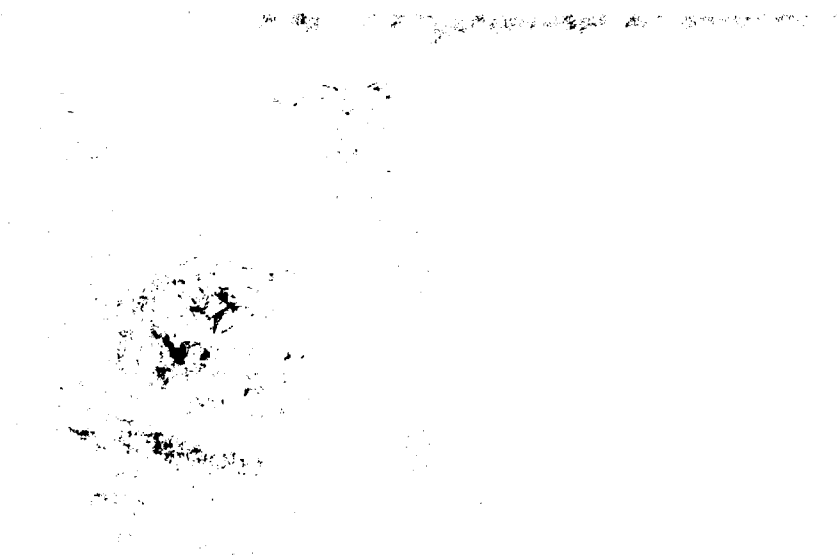


Fig 62: Caso nº 33. Tumor en la frente antes del tratamiento.

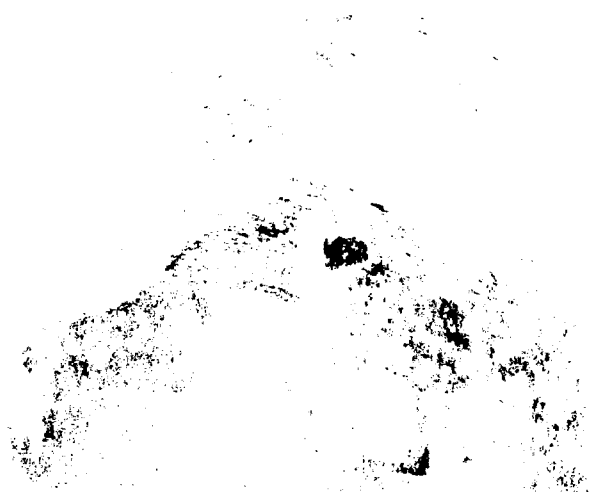


Fig 63: Caso nº 33. Idem después de inyectar intra tumoralmente microdosis de mostaza nitrogenada: Resolución del tumor.



Fig 64: Caso nº 29. MF antes del tratamiento: Numerosas placas infiltradas.



Fig 65: Caso nº 29. Idem después del tratamiento con aplicaciones de mostaza nitrogenada a toda la superficie cutánea: Desaparición de las placas infiltradas y pigmentación bronceada por la mostaza.



Fig 66: Caso nº 29. Idem que la figura 64.



Fig 67: Caso nº 29. Idem que la figura 65.



Fig 68: Caso nº 29. Histopatología de placa infiltrada en región escapular derecha -previa al tratamiento-: Infiltrado en banda superficial. H.E. -x 20-.



Fig 69: Caso nº 29. Idem después del tratamiento con aplicaciones de mostaza nitrogenada a toda la superficie cutánea: Desaparición del infiltrado e hiperpigmentación de la capa basal. H.E. -x 20-.



Fig 70: Caso nº 17. Intolerancia a la mostaza nitrogenada -eczema de contacto-, que obligó a suspender el tratamiento.



Fig 71: Caso nº 17. Positividad de las pruebas de contacto a diversas diluciones de mostaza nitrogenada.

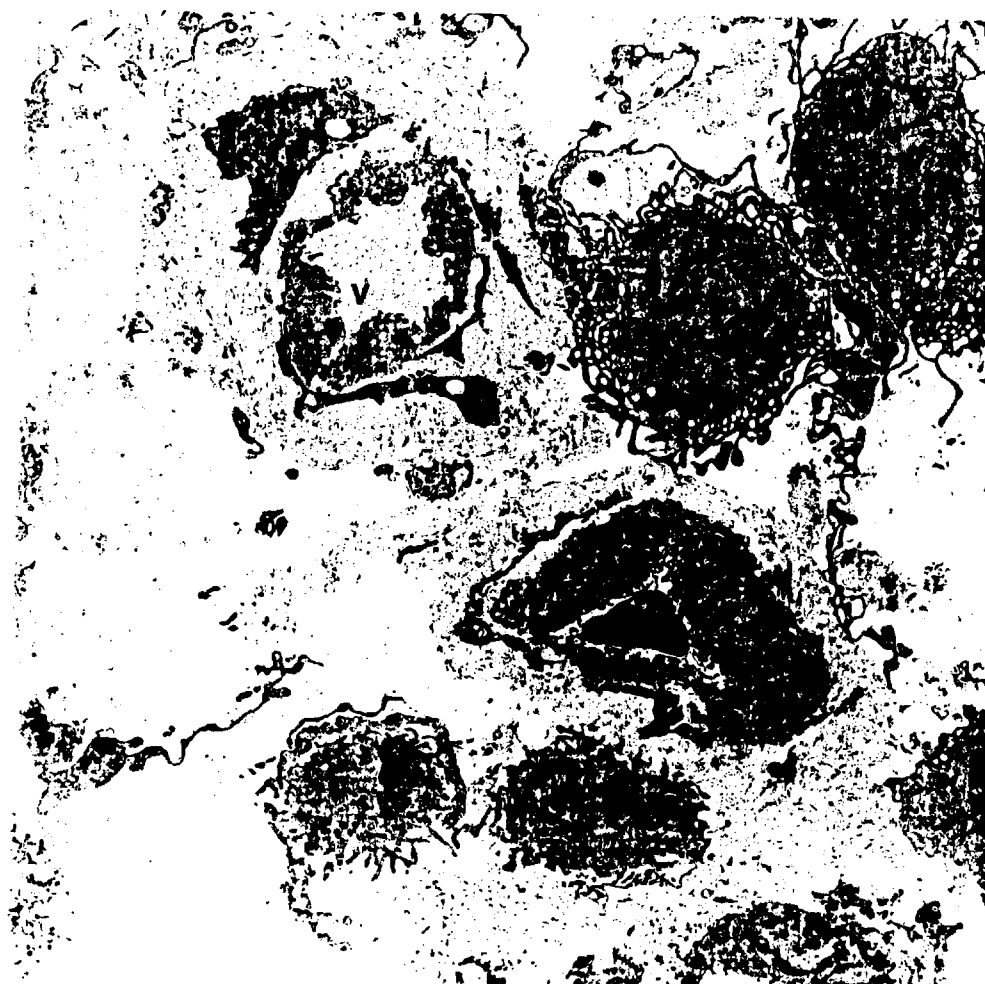


Fig 72: Infiltrado dérmico perivascular, en su totalidad linfocitario, tipo micótico, por las contorsiones e invaginaciones de la membrana nuclear $\times 4,250$ -. Caso nº 31.

V: Vaso .

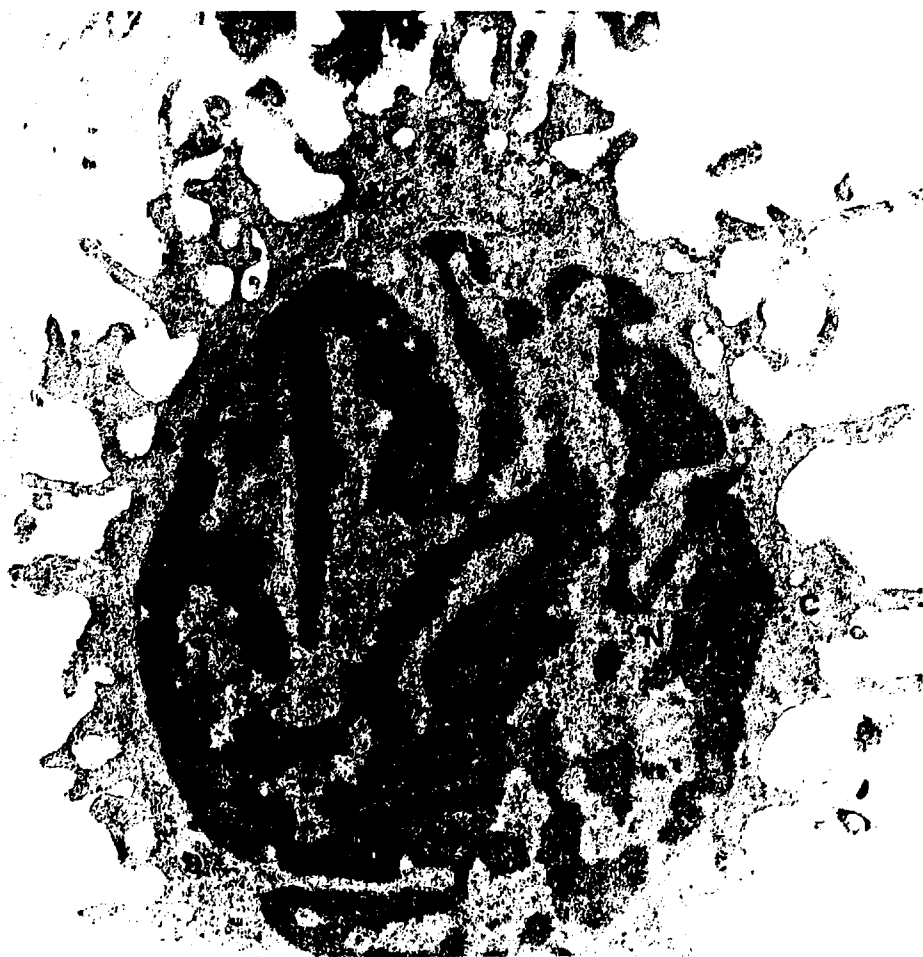


Fig 73: Linfocito, tipo célula micósica, de infiltrado dérmico. La heterocromatina es muy difusa en la periferia. El citoplasma muy homogéneo, con gran cantidad de ribosomas diseminados -x 17,500-. Caso nº 33.

N: Núcleo.

C: Citoplasma.

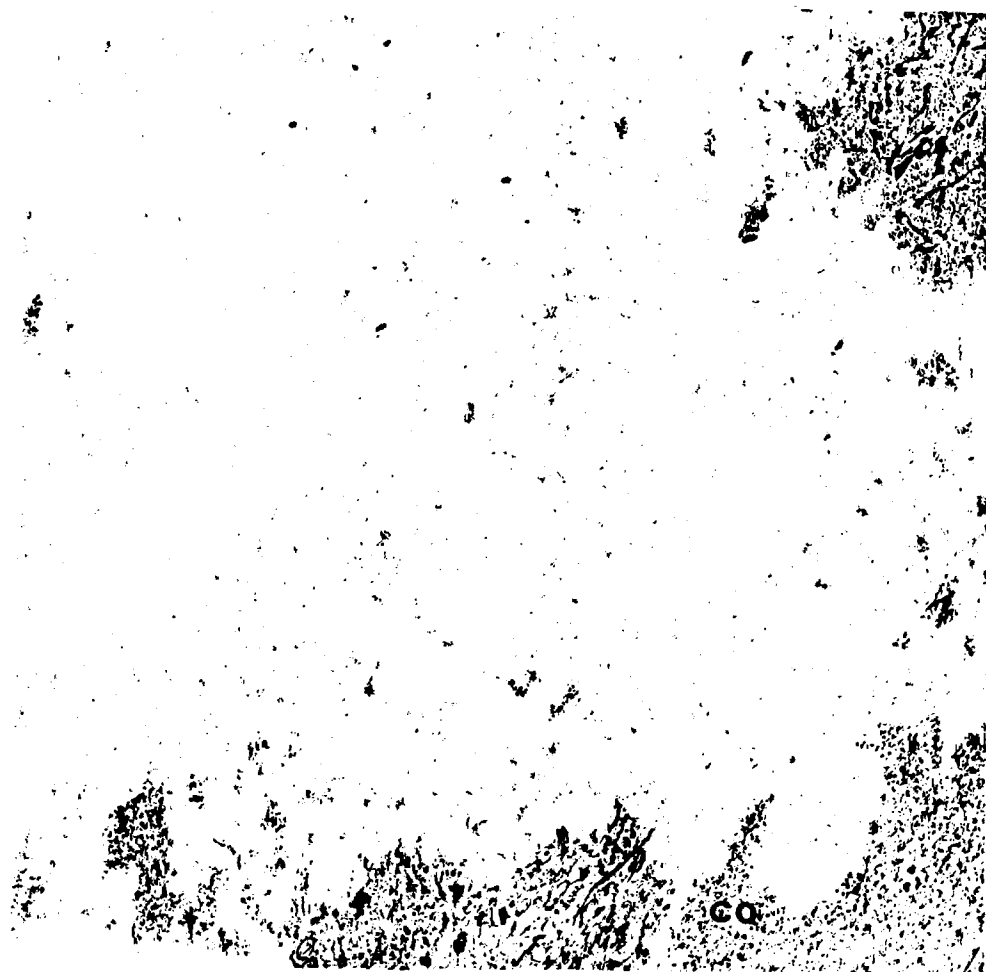


Fig 74: Exocitosis de dos células no queratinizantes de tipo micótico $\rightarrow \times 4.250$ -. Caso nº 31.

CM: Linfocito, tipo célula micótica.

NQ: Núcleo de un queratinocito.

CQ: Citoplasma de un queratinocito.



Fig 75: Mayor aumento de la figura anterior. El núcleo es cerebriforme como corresponde a una célula micótica. El citoplasma homogeneizado. -x 17,500-. Caso nº 31.

N: Núcleo de la célula micótica.

MC: Membrana citoplasmática de la célula micótica.

PU: Puente de unión entre queratinocitos.

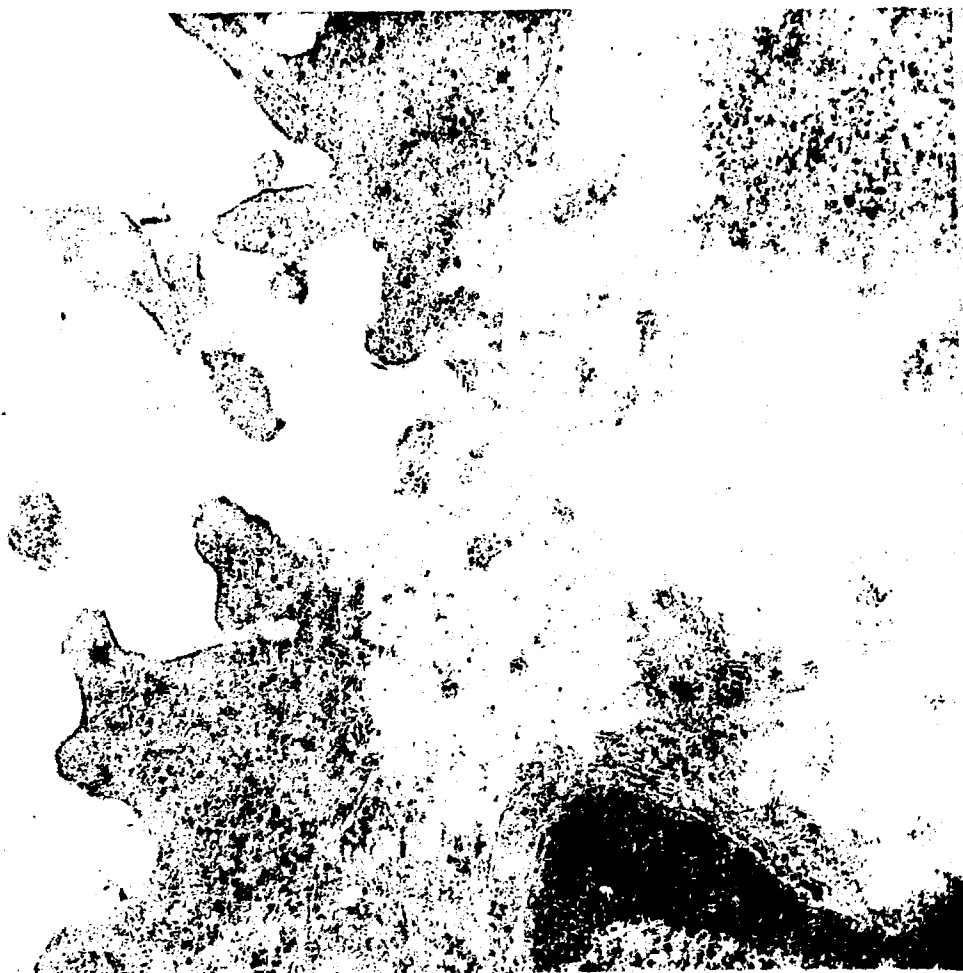


Fig 76: Linfocito, tipo célula micótica, de infiltrado dérmico. Citoplasma rico en microfilamentos de 100 Å -x 55.000-. Caso nº 33.

N: Núcleo.

MN: Membrana nuclear.

MC: Microfilamentos citoplasmáticos.



Fig 77: Linfocito, tipo célula micótica, en
sangre periférica de un Síndrome de Sé-
zary -x 7,500-. Caso nº 27.

UNIVERSIDAD COMPLUTEN